

(THIO)UREA DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PRODUCTION AND MEDICINES CONTAINING THE DERIVATIVES

Patent number: WO0214272

Publication date: 2002-02-21

Inventor: FUKUI HIDETO (JP); IKEGAMI SATORU (JP);
OKUYAMA AKIHIKO (JP)

Applicant: KAKEN PHARMA CO LTD (JP); FUKUI HIDETO (JP);
IKEGAMI SATORU (JP); OKUYAMA AKIHIKO (JP)

Classification:





- international: C07D207/20; C07D295/205; C07D211/16; C07D211/74;
C07D277/04; C07D277/60; A61K31/4409; A61K31/4709;
A61K31/444; A61K31/4439; A61K31/495; A61K31/445;
A61K31/5375; A61K31/426; A61K31/428; A61K31/40;
A61K31/497; A61P43/00; C07D213/81; C07D401/12;
C07D417/12; A61P29/00; A61P19/02; A61P37/06;
A61P11/06; A61P37/08; A61P17/00; A61P27/16;
A61P1/00; A61P13/12; A61P11/16; A61P25/00;
A61P9/00; A61P9/10; A61P3/10; A61P35/00; A61P35/02

- european: C07D213/81F

Application number: WO2001JP06833 20010808

Priority number(s): JP20000241657 20000809

Cited documents:

 WO9736859
 WO0114328
 JP2000344748
 WO0132610

[Report a data error here](#)

Abstract of WO0214272

(Thio)urea derivatives of the general formula (I) or salts thereof; and process for producing the derivatives or the salts: (I) [wherein each symbol is as defined in the description]. The derivatives or the salts are novel compounds exhibiting VLA-4 antagonism, and are useful in medicines as VLA-4 antagonists.

(Thio)urea derivatives of the general formula (I) or salts thereof; and process for producing the derivatives or the salts: (I) [wherein each symbol is as defined in the description]. The derivatives or the salts are novel compounds exhibiting VLA-4 antagonism, and are useful in medicines as VLA-4 antagonists.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 2 月 21 日 (21.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/14272 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 207/20, 213/81, 401/12, 417/12, 295/205, 211/16, 211/74, 277/04, 277/60, A61K 31/4409, 31/4709, 31/444, 31/4439, 31/495, 31/445, 31/5375, 31/426, 31/428, 31/40, 31/497, A61P 43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 11/06, 37/08, 17/00, 27/16, 1/00, 13/12, 11/16, 25/00, 9/00, 9/10, 3/10, 35/00, 35/02

都府京都市山科区四ノ宮南河原町14番地 科研製薬株式会社 総合研究所内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 中村 静男 (NAKAMURA, Shizuo); 〒110-0016 東京都台東区台東2丁目24番10号 エスティビル3階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06833

(22) 国際出願日: 2001 年 8 月 8 日 (08.08.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-241657 2000 年 8 月 9 日 (09.08.2000) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科研製薬株式会社 (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号 Tokyo (JP).

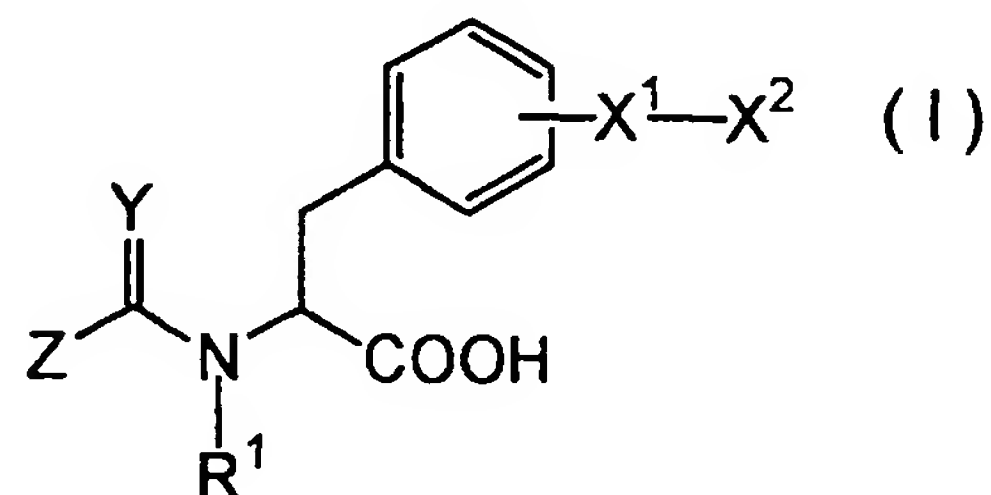
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福井英人 (FUKUI, Hideto) [JP/JP]. 池上 悟 (IKEGAMI, Satoru) [JP/JP]. 奥山昭彦 (OKUYAMA, Akihiko) [JP/JP]; 〒607-8042 京

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: (THIO)UREA DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PRODUCTION AND MEDICINES CONTAINING THE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: (チオ)ウレア誘導体、その製造方法および該(チオ)ウレア誘導体を含む医薬品



(57) Abstract: (Thio)urea derivatives of the general formula (I) or salts thereof; and process for producing the derivatives or the salts: (I) [wherein each symbol is as defined in the description]. The derivatives or the salts are novel compounds exhibiting VLA-4 antagonism, and are useful in medicines as VLA-4 antagonists.

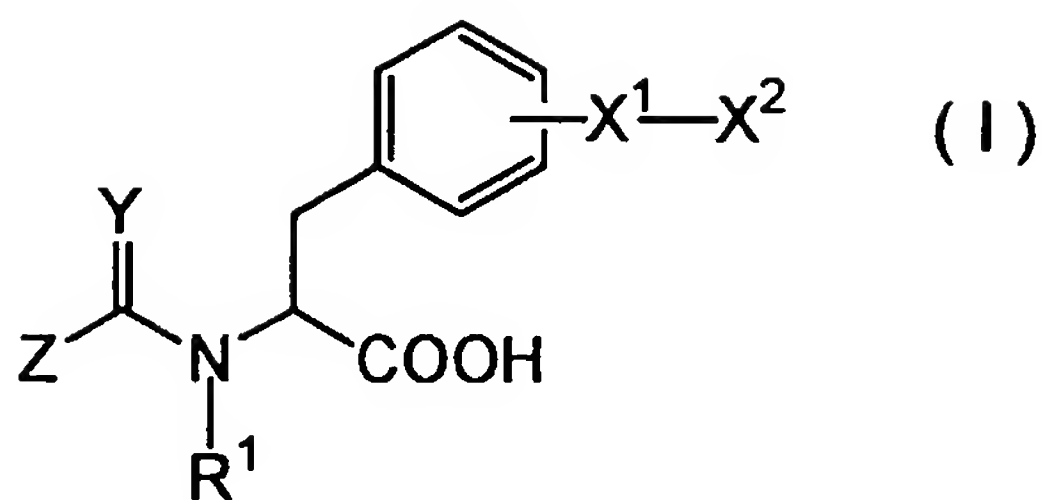
WO 02/14272 A1

[続葉有]



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中、各記号は、明細書で定義したとおりである。)

で表される (チオ) ウレア誘導体またはその塩、およびその製造方法が開示されている。

上記 (チオ) ウレア誘導体またはその塩は、VLA-4 アンタゴニスト作用を示す新規な化合物であって、VLA-4 アンタゴニストとしての医薬品として有用である。

明 細 書

(チオ)ウレア誘導体、その製造方法および該(チオ)ウレア誘導体を含む医薬品5 技術分野

- 本発明は、新規な(チオ)ウレア誘導体、その製造方法、該(チオ)ウレア誘導体を含む医薬品および該(チオ)ウレア誘導体を投与する治療方法に関する。さらに詳しくは、本発明は、VLA-4アンタゴニスト作用を示す新規な(チオ)ウレア誘導体またはその塩、このものを効率よく製造する方法、上記(チオ)ウレア誘導体またはその塩を有効成分として含む、VLA-4アンタゴニストとして有用な医薬品、および上記(チオ)ウレア誘導体またはその塩を投与する細胞接着を介した疾患の治療方法に関するものである。

背景技術

- 15 接着現象は、細胞の活性化、移動、増殖、分化などの細胞間相互作用によってもたらされる複雑な生命現象に不可欠である。そして、このような細胞-細胞または細胞-細胞外マトリックスの相互作用には、インテグリン、免疫グロブリン、セレクチン、カドヘリンなどに分類される細胞接着分子が関与している。インテグリンは $\alpha\beta$ -ヘテロダイマー構造を有し、3種の主要グループ $\beta 1$ 、 $\beta 2$ および $\beta 3$ のサブファミリーに分類される。

- 20 $\beta 1$ インテグリンは、VLAタンパク質とも呼ばれ、その一つであるインテグリンVLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) は、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球に発現し、VCAM-1とフィブロネクチンがリガンドである。すなわち、VLA-4はVCAM-1およびフィブロネクチンを介した細胞-細胞相互作用および細胞-細胞外マトリックス相互作用において重要な役割を果たしている。

白血球が炎症組織で機能するためには、血液中を循環している白血球が血管内皮細胞をくぐり抜けて炎症部位へと浸潤しなければならない。

VLA-4とVCAM-1の結合は、白血球と血管内皮との強い接着に最も重

要な機構の一つである。Tリンパ球、Bリンパ球、単球および好酸球などの炎症性細胞はVLA-4を発現し、これらの細胞の炎症病巣への浸潤にVLA-4/VCAM-1機構は強く関与している。そして、接着分子は、細胞間相互作用を介する細胞の活性化にも重要な役割を果たし、VLA-4/VCAM-1機構が好酸球を活性化させ脱顆粒を引き起こすこと、また、VLA-4を介するシグナルは、リンパ球の抗原特異的な増殖活性化にも関与することが明らかにされている。

炎症などにおけるVLA-4/VCAM-1機構の役割を解明するために、モノクローナル抗体によるこれら分子間の結合の障害が試みられてきた。例えば、抗VLA-4モノクローナル抗体は、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（HUEC）およびVCAM-1遺伝子導入COS細胞へのVLA-4発現性Ramos細胞の接着を障害する。

そして、いくつかの動物モデルで、抗体により治療および予防両方で効果が示された。例えば、ラットアジュバント関節炎モデル（Barbadillo et al., Arthr Rheuma., 1993, 36, 95）、接触性過敏症、遅延型過敏症モデル（Ferguson and Kupper, J. Immunol., 1993, 150, 1172; Chisholm et al., Eur. J. Immunol., 1993, 23, 682）で有意な効果が示された。また、実験的自己免疫脳脊髄炎（Yednock, Nature, 1992, 356, 63）、喘息モデル（Abraham et al., J. Clin. Invest., 1993, 93, 776）、炎症性腸疾患（IBD）モデル（Podolsky et al., J. Clin. Invest., 1993, 92, 372）でも抗体の作用が評価された。

さらに、VLA-4による細胞接着が、リウマチ性関節炎、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、遅発性タイプのアレルギー、多発性硬化症、動脈硬化、臓器移植および種々の悪性腫瘍において役割を果たすことが示された。

したがって、適当なアンタゴニストによるVLA-4遮断は、炎症疾患をはじめとする上記の種々疾患の治療に関して有効である。

VLA-4アンタゴニストとしてペプチド化合物やペプチド様の化合物が提示されているが、これらの化合物いずれにおいても、経口投与におけるバイオアベイラビリティの欠如、生体内での容易な分解性などの問題点が残されている。

したがって、治療および予防での使用に好ましい性質を有するVLA-4アンタゴニストが望まれていた。

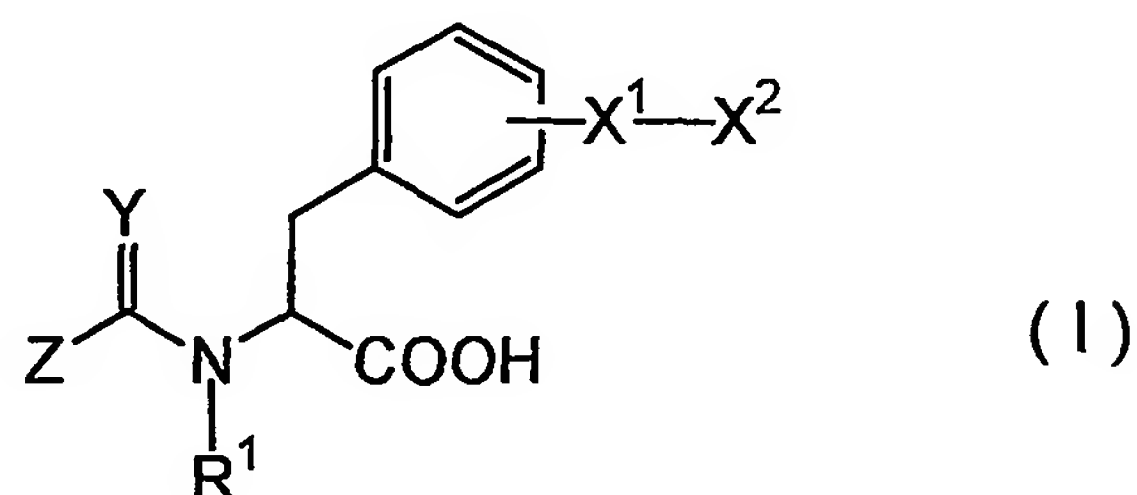
発明の開示

5 このような事情のもとで、本発明の第1の目的は、経口吸収性および生体内での動態に優れたVLA-4アンタゴニスト作用を示す新規な化合物を提供することにある、第2の目的は、この化合物を効率よく製造する方法を提供することにある。

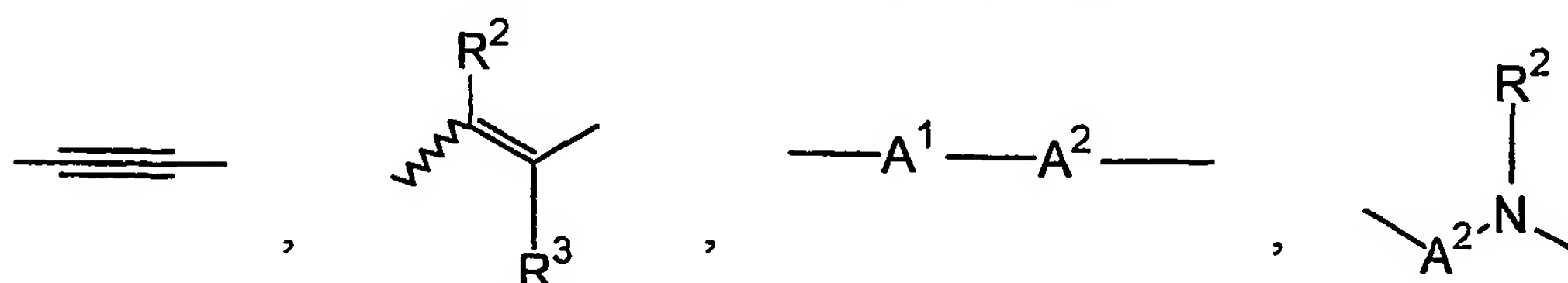
10 さらに、第3の目的は、上記化合物を有効成分とするVLA-4アンタゴニストとして有用な医薬品を提供することにある、第4の目的は、上記化合物を投与する細胞接着を介した疾患の治療方法を提供することにある。

15 そこで、本発明者らは、前記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、特定の構造を有する（チオ）ウレア誘導体またはその塩が、優れたVLA-4アンタゴニスト作用を有すること、そしてこのものは特定の工程により効率よく製造し得ることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の第1の目的は、一般式（I）

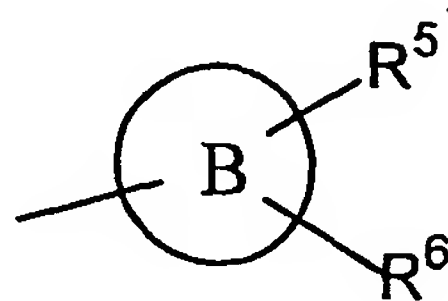


〔式中、R¹は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリアルアルキル基またはヘテロ環アルキル基を表し、X¹は単結合または式

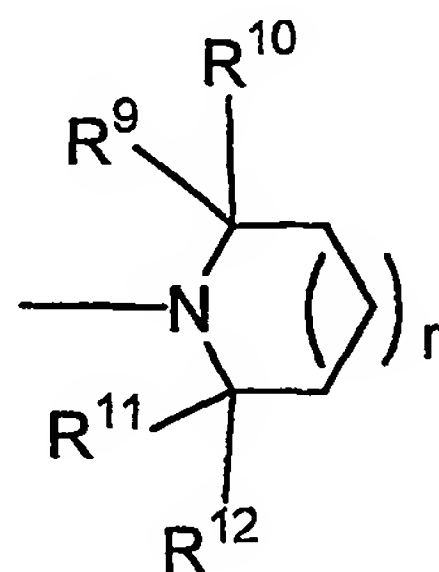


20 （式中、R²およびR³はそれぞれ独立して前記R¹と同じ意味を表し、A¹は、酸素原子、硫黄原子または-NR⁴-（式中、R⁴はR¹と同じ意味を表す。）を表

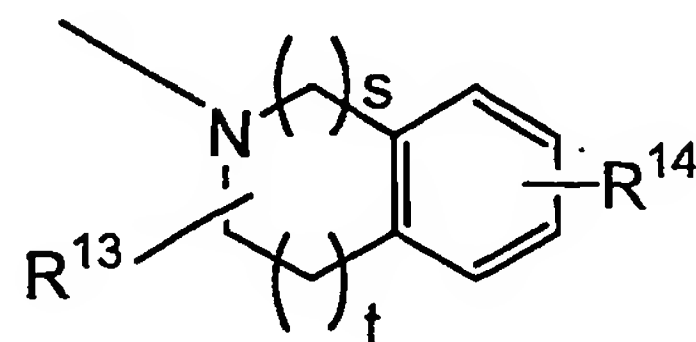
し、 A^2 はカルボニル基、チオカルボニル基、スルホニル基または $-(CH_2)_p-$ （式中、 p は0～5の整数を表す。）を表す。）のいずれかの基を表し、 X^2 は、式



- 5 （式中、 B はヘテロ環を表し、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して水素原子、有機基を有しない置換基、ヘテロ環の炭素原子に直接に結合するか、あるいは酸素原子、硫黄原子、オキシカルボニル基、スルホニル基またはスルフィニル基を介して結合する炭化水素基、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ または $-NR^{15}SO_2R^{16}$ （式中、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して水素原子、炭化水素基、炭化水素オキシ基、ヘテロ環基またはヘテロ環アルキル基を表す。）を表す。）で表される
- 10 基を表し、 Y は酸素原子または硫黄原子を表し、 Z は $-NR^7R^8$ （式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して水素原子、炭化水素基、ヘテロ環基、ヘテロ環アルキル基、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}COR^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}SO_2R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-OR^{19}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-SR^{19}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-SO_2R^{19}$ または $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}-V-NR^{20}R^{21}$ （式中、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アミノアルキル基、アリアルアルキル基またはヘテロ環アルキル基を表し、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して R^{15} と同じ
- 15 意味を表し、 V はカルボニル基またはチオカルボニル基を表し、 q は0～5の整数を表す。）を表す。）を、式
- 20



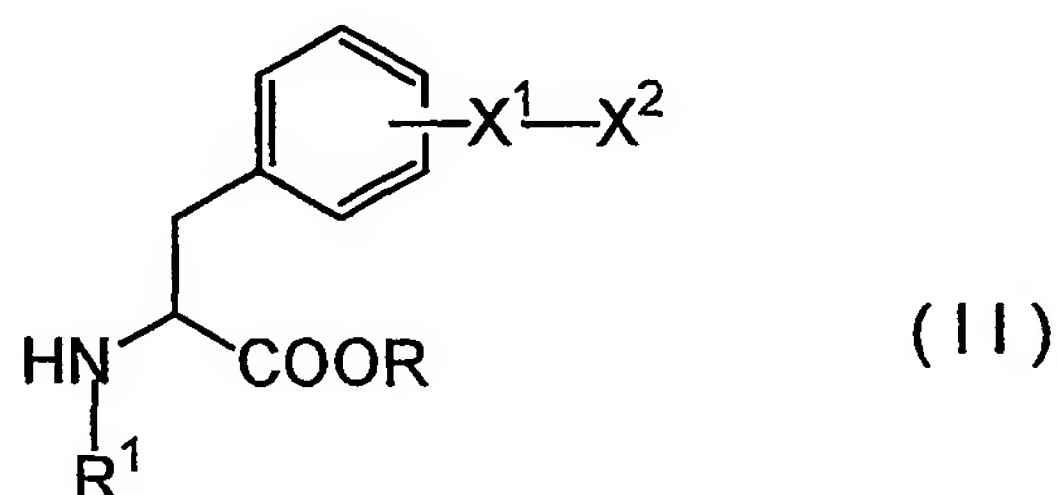
(式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～6のアルキル基を表し、 r は0～3の整数を表す。) または式



(式中、 R^{13} および R^{14} は R^1 と同じ意味を表し、 s および t はそれぞれ独立して0～3の整数を表す。) を表す。]

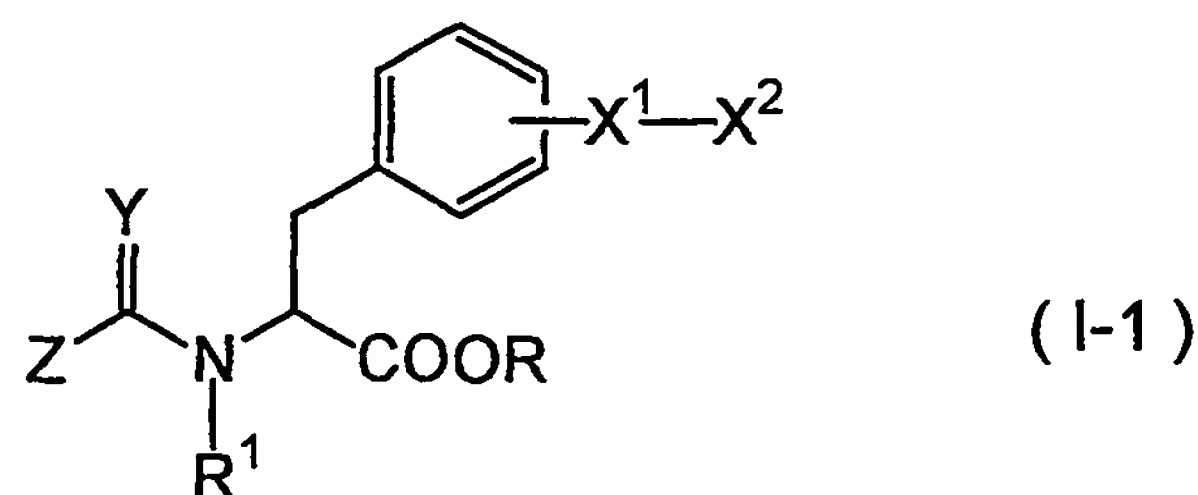
で表される(チオ)ウレア誘導体またはその塩によって達成される。

本発明の第2の目的は、一般式(II)



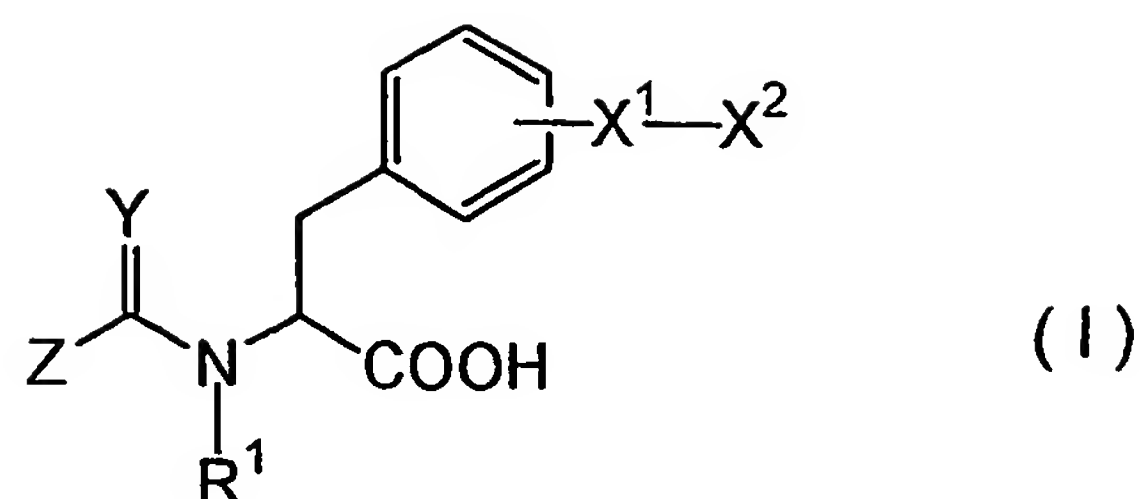
(式中、 X^1 、 X^2 および R^1 は前記と同じ意味を表し、 R は炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で表される化合物と、 $Z-H$ (式中、 Z は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物と、カルボニル基またはチオカルボニル基導入試薬を反応させて、一般式(I-1)



(式中、 X^1 、 X^2 、 Y 、 Z 、 R^1 および R は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得たのち、加水分解することを特徴とする、一般式(I)



(式中、 X^1 、 X^2 、Y、Zおよび R^1 は前記と同じ意味を表す。)

で表される(チオ)ウレア誘導体の製造方法によって達成される。

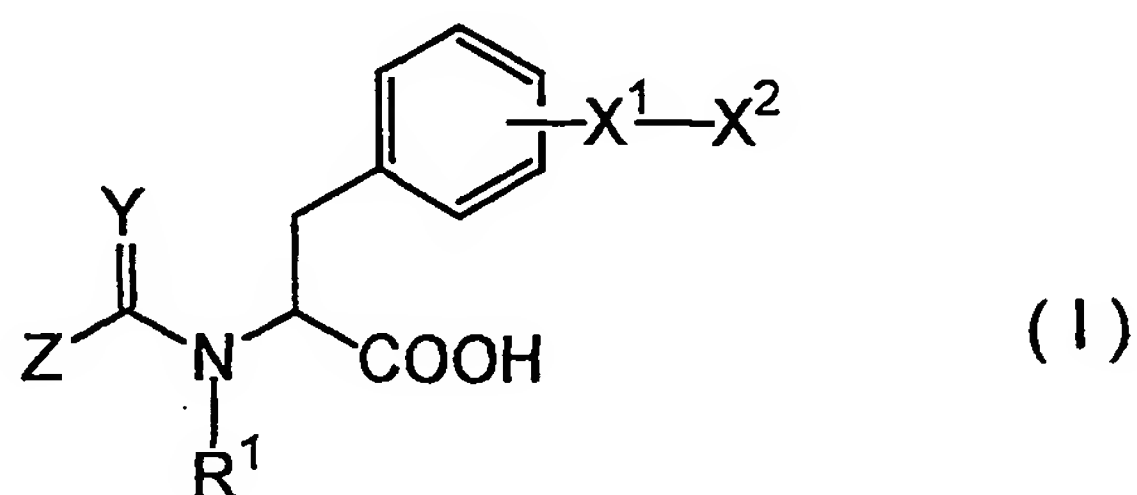
さらに、本発明の第3の目的は、前記一般式(I)で表される(チオ)ウレア誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬、および該(チオ)ウレア誘導体またはその塩を有効成分として含有するVLA-4アンタゴニストによって達成される。

また、本発明の第4の目的は、前記一般式(I)で表される(チオ)ウレア誘導体またはその塩、前記医薬あるいはVLA-4アンタゴニストを投与することからなる細胞接着を介した疾患の治療方法によって達成される。

なお、本発明でいう(チオ)ウレア誘導体は、ウレア誘導体およびチオウレア誘導体の両方を意味する。

発明を実施するための最良の形態

本発明の(チオ)ウレア誘導体またはその塩は、一般式(I)

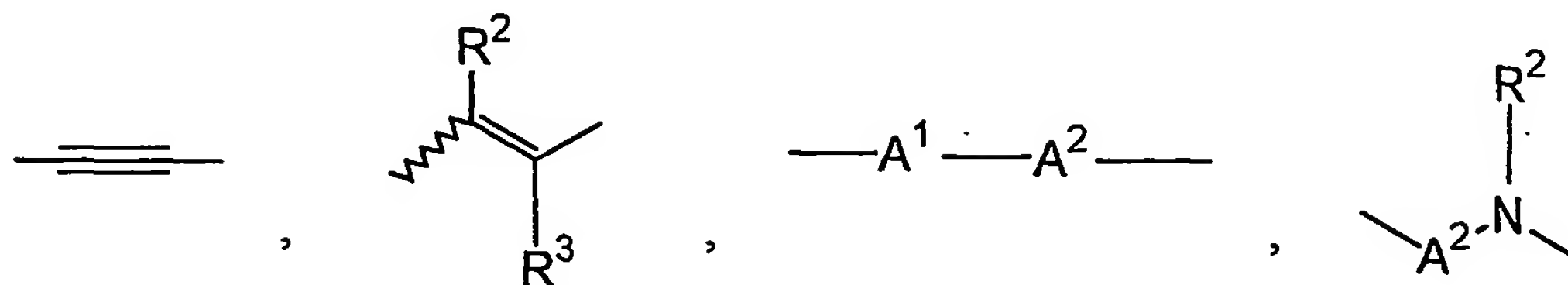


で表される化合物またはその塩である。

上記一般式(I)において、 R^1 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリールアルキル基またはヘテロ環アルキル基を表す。具体的には、水素原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数3~7のシクロアルキル基、炭素数7~

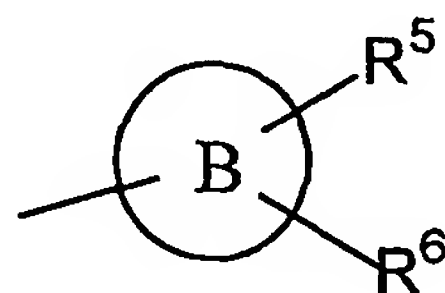
1 3 のアリールアルキル基または炭素数 1～6 のヘテロ環アルキル基を表す。

X^1 は単結合または式



- 5 [式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して前記 R^1 と同じ意味を表し、 A^1 は、酸素原子、硫黄原子または $\text{---} \text{N} \text{R}^4\text{---}$ （式中、 R^4 は R^1 と同じ意味を表す。）を表し、 A^2 はカルボニル基、チオカルボニル基、スルホニル基または $\text{---} (\text{CH}_2)_p\text{---}$ （式中、 p は0～5の整数を表す。）を表す。] のいずれかを表す。

X^2 は、式

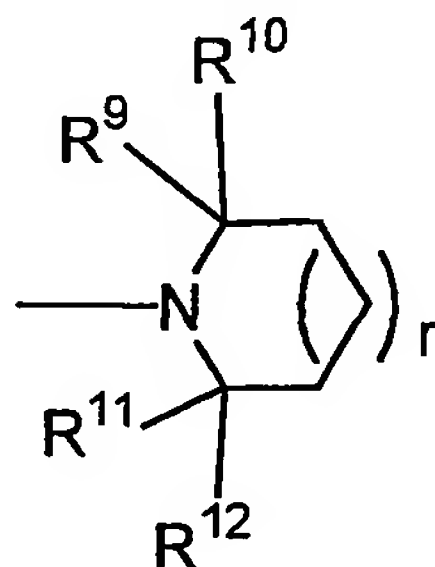


- 10 [式中、 B はヘテロ環を表し、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して水素原子、有機基を有しない置換基、ヘテロ環の炭素原子に直接に結合するか、あるいは酸素原子、硫黄原子、オキシカルボニル基、スルホニル基またはスルフィニル基を介して結合する炭化水素基、 $\text{---} \text{N} \text{R}^{15} \text{R}^{16}$ 、 $\text{---} \text{N} \text{R}^{15} \text{C O} \text{R}^{16}$ または $\text{---} \text{N} \text{R}^{15} \text{S O}_2 \text{R}^{16}$ （式中、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して水素原子、炭化水素基、ヒドロカル
- 15 ビルオキシ基、ヘテロ環基またはヘテロ環アルキル基である。）を表す。] で表される基を表す。上記 R^5 および R^6 は、具体的にはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、炭素数 6～10 のアリール基、炭素数 7～13 のアリールアルキル基、炭素数 7
- 20 ～13 のアリールアルコキシ基、炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1～4 のアルキルチオ基、炭素数 1～4 のアルキルスルホニル基、炭素数 1～4 のアルキルスルフィニル基、 $\text{---} \text{N} \text{R}^{15} \text{R}^{16}$ 、 $\text{---} \text{N} \text{R}^{15} \text{C O} \text{R}^{16}$ または $\text{---} \text{N} \text{R}^{15} \text{S O}_2 \text{R}^{16}$ （式中、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭

素数 6 ～ 10 のアリール基、炭素数 7 ～ 13 のアリールアルキル基、炭素数 7 ～ 13 のアリールアルコキシ基、ヘテロ環基または炭素数 1 ～ 6 のヘテロ環アルキル基を表す。) を表す。

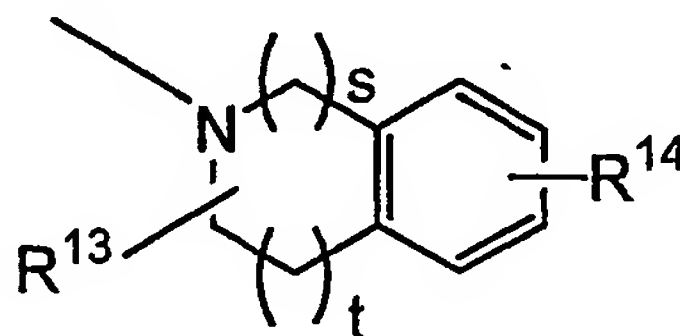
Y は酸素原子または硫黄原子を表す。

- 5 Z は $-NR^7R^8$ [式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して水素原子、炭化水素基、ヘテロ環基、ヘテロ環アルキル基、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}COR^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}SO_2R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-OR^{19}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-SR^{19}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-SO_2R^{19}$ または $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}-V-NR^{20}R^{21}$ (式中、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、
- 10 水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アミノアルキル基、アリールアルキル基またはヘテロ環アルキル基を表し、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して R^{15} と同じ意味を表し、V はカルボニル基またはチオカルボニル基を表し、q は 0 ～ 5 の整数を表す。) で表す。]、式



15

(式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を表し、r は 0 ～ 3 の整数を表す。) または式



- (式中、 R^{13} および R^{14} は R^1 と同じ意味を表し、s および t はそれぞれ独立して
- 20 0 ～ 3 の整数を表す。) で表される基を表す。上記 R^7 および R^8 は、具体的にそれぞれ独立して水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル基、炭素数 6 ～ 10 のアリール基、炭素数 7 ～ 13 のアリールアルキル

基、ヘテロ環基、炭素数 1 ～ 6 のヘテロ環アルキル基、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-$
 $CONR^{19}R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}COR^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-$
 $-NR^{19}SO_2R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-OR^{19}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-SR^{19}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-SO_2R^{19}$ または
 5 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}-V-NR^{20}R^{21}$ (式中、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ
 独立して、水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキ
 ル基、炭素数 1 ～ 5 のヒドロキシアリル基、炭素数 1 ～ 5 のアミノアルキ
 ル基、炭素数 7 ～ 13 のアリールアルキル基または炭素数 1 ～ 6 のヘテロ環アルキ
 ル基を表し、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して R^{15} と同じ意味を表し、 V は
 10 カルボニル基またはチオカルボニル基を表し、 q は 0 ～ 5 の整数を表す。)を表
 す。

前記一般式 (I) における各置換基について説明する。

「ハロゲン原子」の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子または
 ヨウ素原子が挙げられる。

15 「炭素数 1 ～ 6 のアルキル基」の具体例としては、メチル基、エチル基、 n -
 プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 $tert$ -ブチル
 基、 sec -ブチル基、 n -ペンチル基、 $tert$ -アミル基、3-メチルブチ
 ル基、ネオペンチル基、 n -ヘキシル基などの直鎖または分枝状のアルキル基が
 挙げられる。

20 「炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル基」の具体例としては、シクロプロピル基、
 シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基など
 が挙げられる。

「炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基」の具体例としては、メトキシ基、エトキシ
 基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、イソブトキシ基、
 25 $tert$ -ブトキシ基、 sec -ブトキシ基、 n -ペンチルオキシ基、 $tert$ -
 アミルオキシ基、3-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、 n -ヘキシル
 オキシ基などの直鎖または分枝状のアルコキシ基が挙げられる。

「炭素数 1 ～ 5 のヒドロキシアリル基」の具体例としては、ヒドロキシメチ

ル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などが挙げられる。

「炭素数1～5のアミノアルキル基」の具体例としては、アミノメチル基、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、4-アミノブチル基などが挙げられる。またアミノ基は置換されていてもよく、置換基の例としては、メチル基、エチル基、ベンジル基、アセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。

「炭素数6～10のアリール基」とは、無置換または1ないし3置換された炭素数6～10の単環または2環性の芳香族炭化水素基を表し、具体例としては、フェニル基、o-トリル基、2-メトキシフェニル基、3-クロロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。置換基の例としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、ハロゲン原子、炭素数6～10のアリールオキシ基などが挙げられる。

「炭素数7～13のアリールアルキル基」とは、無置換または1ないし3置換された炭素数7～13の単環または2環性の芳香脂肪族炭化水素基を表し、具体例としては、ベンジル基、フェネチル基、1(S)-フェニルエチル基、1(R)-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基などが挙げられる。また、芳香脂肪族炭化水素の芳香環と脂肪鎖が結合して環を形成していてもよく、その具体例としては、インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基などがあげられる。置換基の例としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、ハロゲン原子、炭素数6～10のアリールオキシ基などが挙げられる。

「炭素数7～13のアリールアルコキシル基」とは、無置換または1ないし3置換された炭素数7～13の単環または2環性の芳香族炭化水素アルコキシル基を表し、具体例としては、ベンジルオキシ基、1-フェニルエトキシ基、2-フェニルエトキシ基、1-フェニルプロポキシ基、1-ナフチルメトキシ基、2-ナフチルメトキシ基などが挙げられる。置換基の例としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、ハロゲン原子、炭素数6～10の

アリールオキシ基などが挙げられる。

「炭素数 6 ～ 10 のアリールオキシ基」とは、無置換または 1 ないし 3 置換された炭素数 6 ～ 10 の単環または 2 環性の芳香族炭化水素オキシ基を表し、具体例としては、フェノキシ基、2-メチルフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、3, 5-ジクロロフェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基などが挙げられる。置換基の例としては、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシル基、ハロゲン原子などが挙げられる。

「炭素数 2 ～ 7 のアルコキシカルボニル基」の具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基などの直鎖または分枝状のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

「炭素数 1 ～ 4 のアルキルチオ基」の具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基などの直鎖または分枝状のアルキルチオ基が挙げられる。

「炭素数 1 ～ 4 のアルキルスルホニル基」の具体例としては、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基などの直鎖または分枝状のアルキルスルホニル基が挙げられる。

「炭素数 1 ～ 4 のアルキルスルフィニル基」の具体例としては、メタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、n-ブチルスルフィニル基、sec-ブチルスルフィニル基、tert-ブチルスルフィニル基などの直鎖または分枝状のアルキルスルフィニル基が挙げられる。

「ヘテロ環基」とは、環中に窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 3 個の複素原子を含む 5 ～ 7 員の単環性複素環基を表し、具体例としては、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、

ピリジル基、ピラジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、ジオキサニル基などが挙げられる。または、前記単環性複素環とベンゼン環もしくは前記単環性複素環が縮合した2または3環性縮合複素環基を表し、具体例としては、ベンゾフラニル基、ベンゾ
5 チエニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、クロマニル基、ピペロニル基、キノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジル基などが挙げられる。またこれらは置換されていてもよく、置換基の例としては、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシル基、ハロゲン原子、炭素数6~10のアリールオキシ
10 基、水酸基、アミノ基などが挙げられる。「ヘテロ環」についても同様のものが挙げられる。

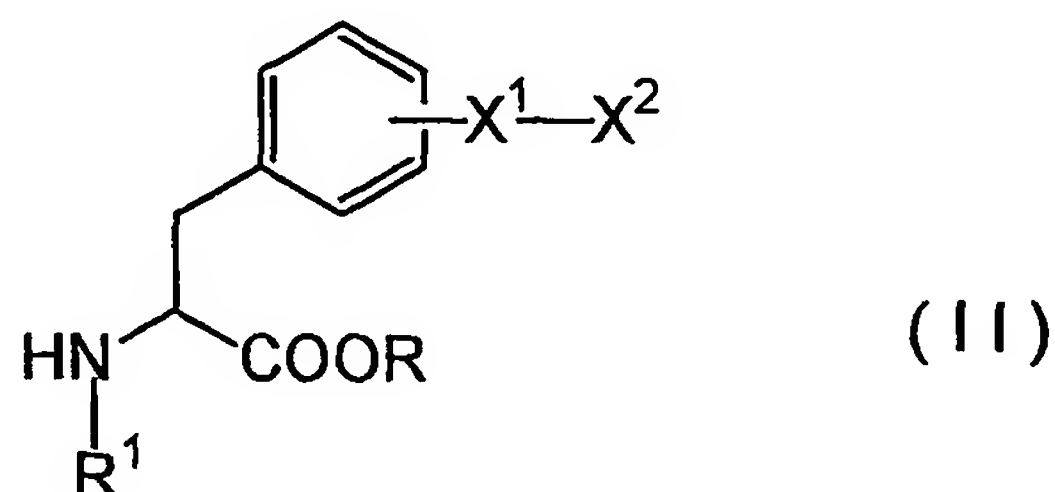
「炭素数1~6のヘテロ環アルキル基」とは、前記の「ヘテロ環基」で置換された炭素数1~6のアルキル基を表し、具体例としては、イミダゾリルメチル基、インドリルメチル基、ベンゾチアゾリルメチル基、ピリジルメチル基、1-
15 ピリジリエチル基、2-ピリジリエチル基、3-チエニルプロピル基、2-ピペリジノエチル基などが挙げられる。

一般式(I)で表される本発明の化合物において、不斉炭素が存在する場合には、そのラセミ体、ジアステレオ異性体および個々の光学活性体のいずれも本発明に包含されるものであり、また幾何異性体が存在する場合には(E)体、
20 (Z)体およびその混合物のいずれも本発明に包含されるものである。

一般式(I)で表される本発明の化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩であれば特に制限されず、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、有機酸との塩、無機酸との塩およびアミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などのアルカリ金属塩
25 およびアンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の例としては、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩などが挙げられる。有機酸との塩の例としては、ギ酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩などが

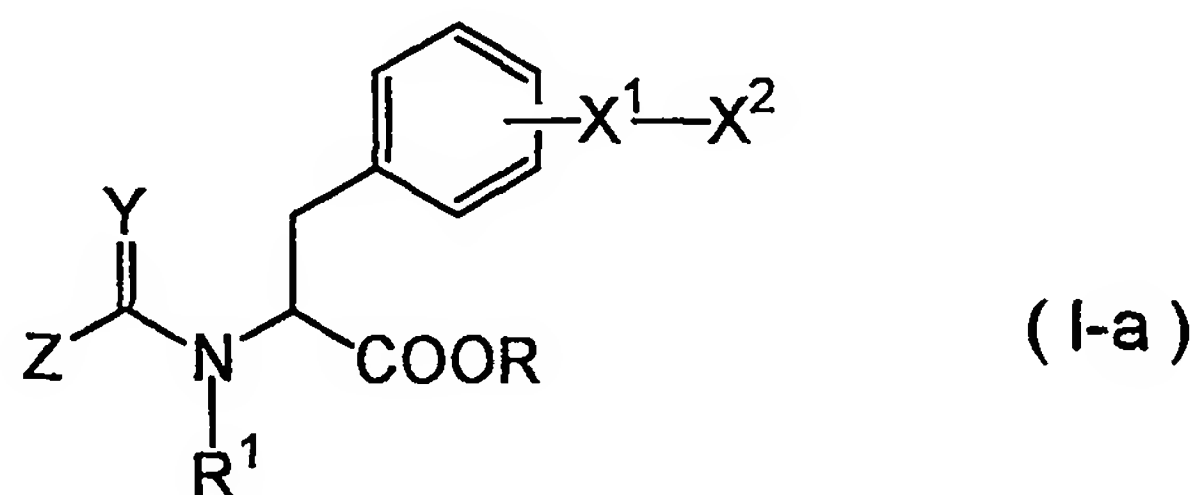
挙げられる。無機酸との塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩などが挙げられる。また、アミノ酸との塩の例としては、グリシン塩、アラニン塩、アルギニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などが挙げられる。

一般式 (I) で表される本発明のチオ (ウレア) 誘導体は、以下に示す本発明
5 の方法により、効率よく製造することができる。すなわち、本発明の方法によれば、一般式 (II)



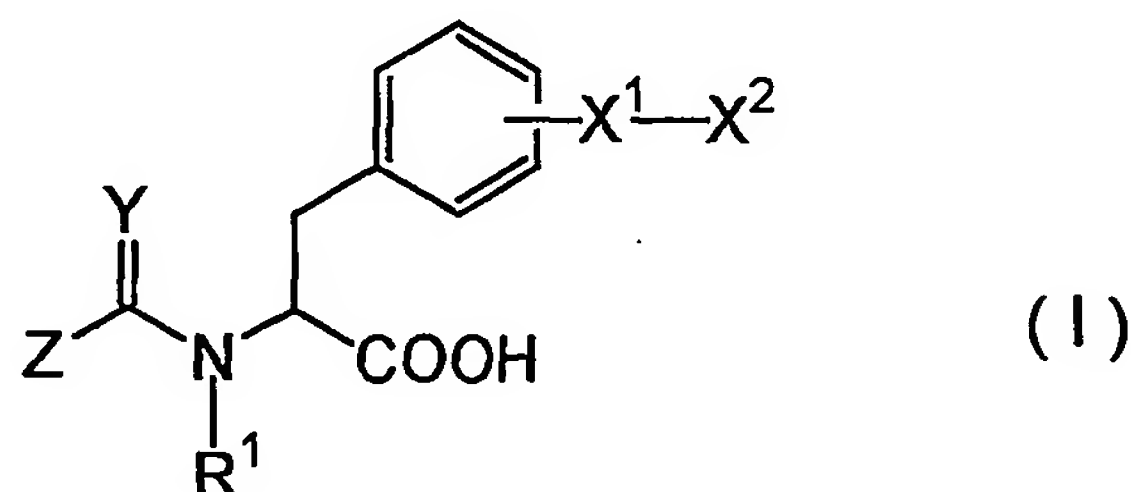
(式中、 X^1 、 X^2 および R^1 は前記と同じ意味を表し、Rは炭素数1～6のアルキル基を表す。)

10 で表される化合物と、 $Z-H$ (式中、Zは前記と同じ意味を表す。) で表される化合物と、カルボニル基またはチオカルボニル基導入試薬を反応させて、一般式 (I-a)



(式中、 X^1 、 X^2 、Y、Z、 R^1 およびRは前記と同じ意味を表す。)

15 で表される化合物を得たのち、加水分解することにより、一般式 (I)

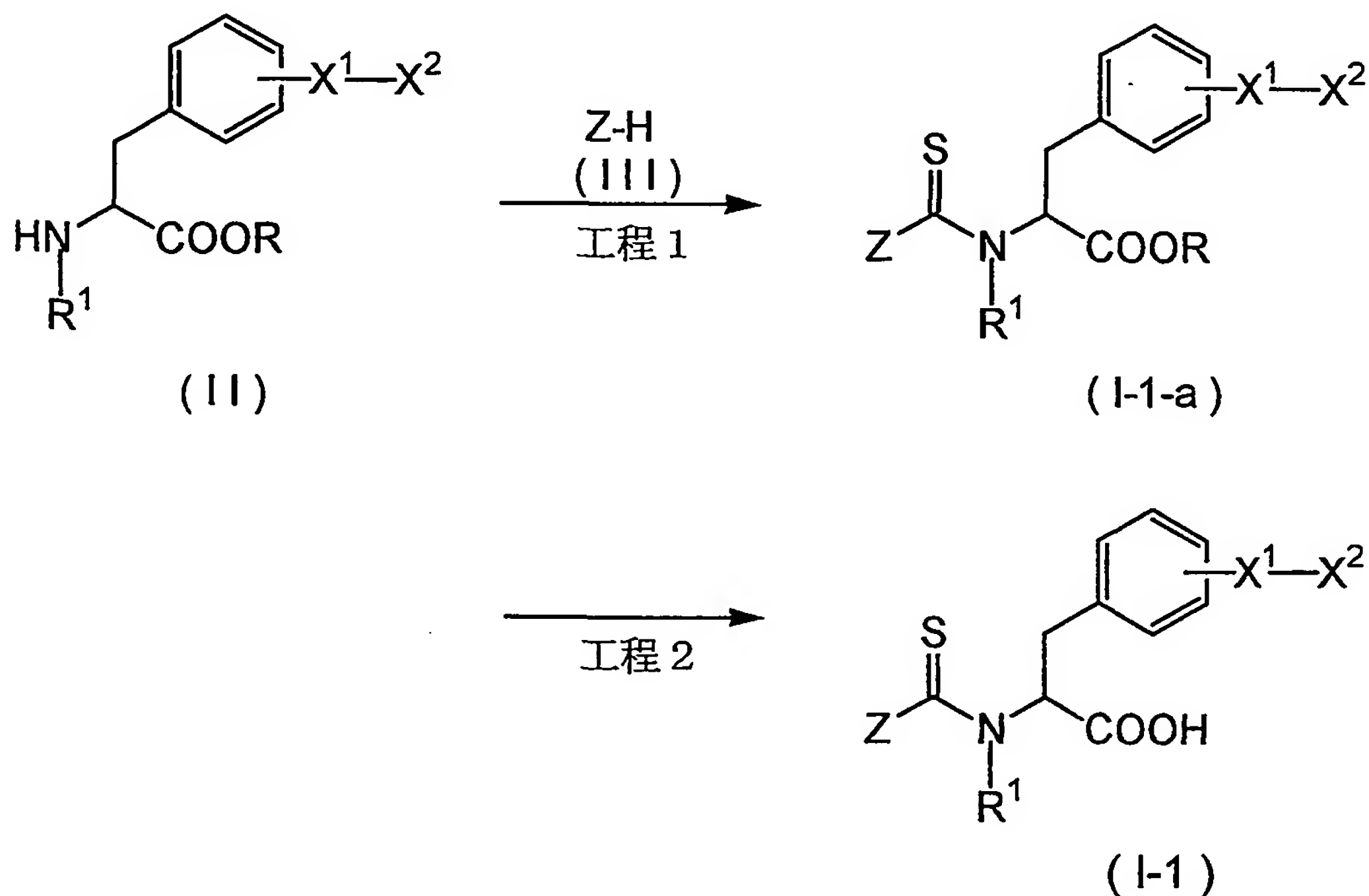


(式中、 X^1 、 X^2 、 Y 、 Z および R^1 は前記と同じ意味を表す。)

で表される(チオ)ウレア誘導体を製造することができる。

具体的には、下記の製造法1および製造法2によって、本発明の(チオ)ウレア誘導体を得ることができる。

5 [製造法1]



(式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R および Z は前記と同じ意味を表す。)

化合物(I-1)は以下の工程1および2の反応により製造することができる。

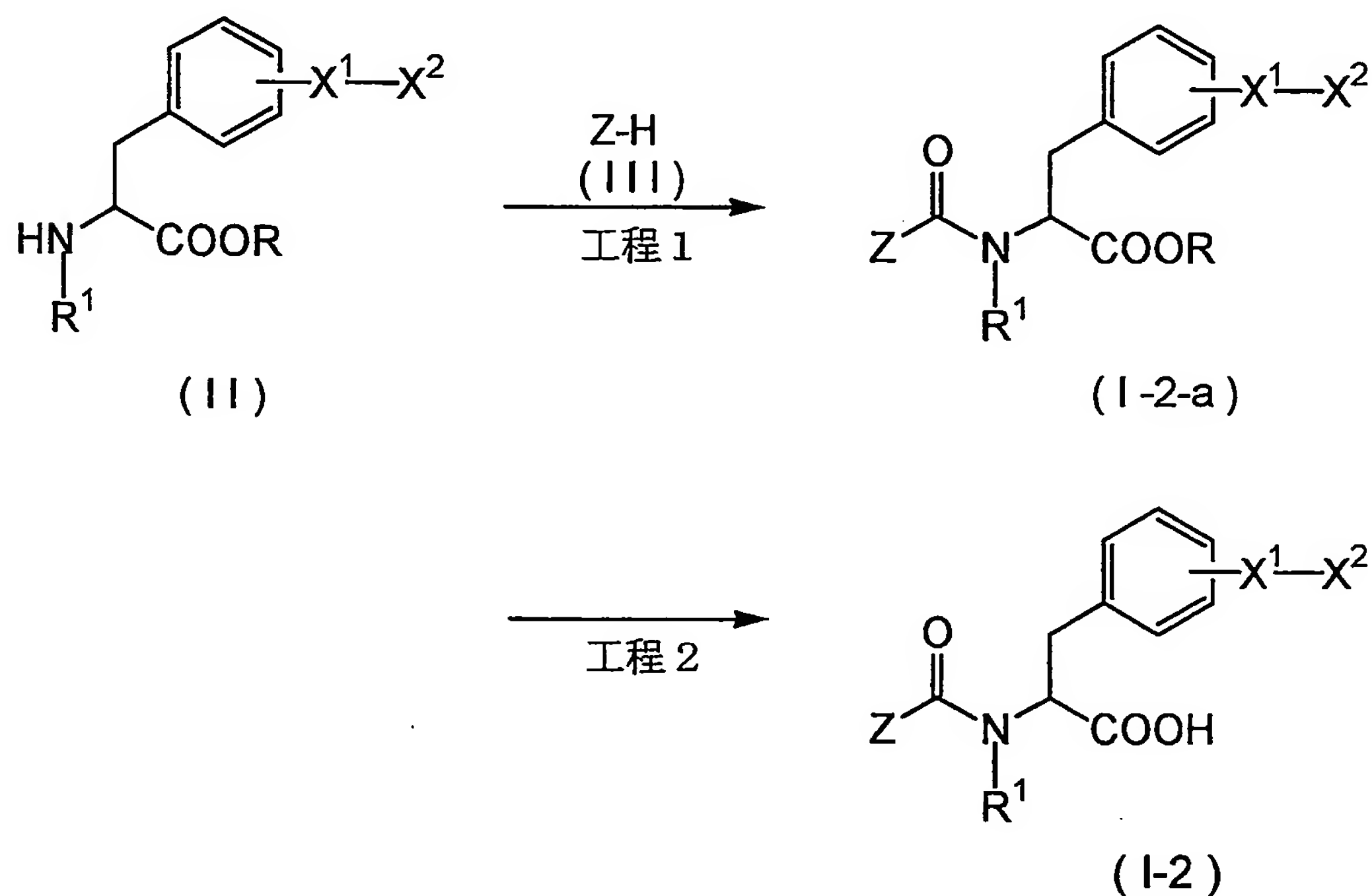
- 10 (工程1) 本工程では、化合物(II)、化合物(III)およびチオカルボニル基を導入する試薬を反応させることにより化合物(I-1-a)を製造することができる。チオカルボニル基を導入する試薬としては、チオカルボニルジイミダゾールまたはチオホスゲンなどが挙げられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、ジクロロエタ
- 15 ン、テトラヒドロフランなどが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、0～100℃で行われ、反応時間は3～72時間が好ましい。

(工程2) 本工程では、工程1で得られた化合物(I-1-a)をアルカリ条件

下での加水分解反応により化合物 (I-1) を製造することができる。アルカリ条件下での加水分解反応は公知の反応を使用すればよく、アルカリ水溶液としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられる。反応溶媒としては、水と混和しうる有機溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどが好ましい。

5 反応温度は特に限定されず、通常、0～100℃で行われ、反応時間は30分～3時間が好ましい。

[製造法2]



10 (式中、X¹、X²、Y、Z、R¹およびRは前記と同じ意味を表す。)

化合物 (I-2) は以下の工程 1 および 2 の反応により製造することができる。

(工程 1) 本工程では、化合物 (II)、化合物 (III) およびカルボニル基を導入する試薬を反応させることにより化合物 (I-2-a) を製造することができる。

15 カルボニル基を導入する試薬としては、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲンまたはホスゲンなどがあげられる。この反応は、通常塩基の存在下で行われる。好適な塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロ

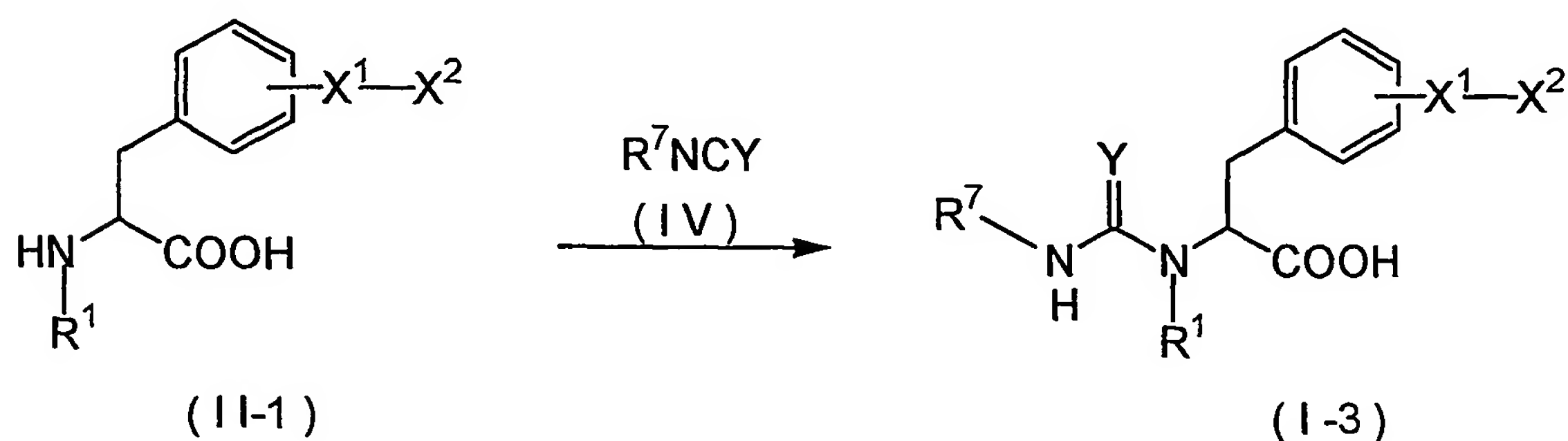
ピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどが挙げられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、0～100℃で行われ、反応時間は

5 30分～24時間が好ましい。

(工程2) 本工程では、工程1で得られた化合物(I-2-a)を、製造法1の工程2と同様の反応によって化合物(I-2)を製造することができる。

また、一般式(I)において、Zが-NHR⁷である場合には、例えば下記の製造法3によっても本発明の(チオ)ウレア誘導体を製造することができる。

10 [製造法3]



(式中、X¹、X²、Y、R¹およびR⁷は前記と同じ意味を表す。)

化合物(I-3)またはその塩は、化合物(II-1)またはその塩と化合物(IV)を反応させることにより製造することができる。この反応は、通常、無機または有機塩基の存在下で行われる。好適な無機塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられ、好適な有機塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジンなどが挙げられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはそれらの混合溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、

20 0～100℃で行われ、反応時間は2～10時間が好ましい。

前述した製法で製造される本発明の(チオ)ウレア誘導体は遊離化合物、その

塩、その水和物もしくはエタノール和物などの各種溶媒和物または結晶多形の物質として単離精製される。本発明の（チオ）ウレア誘導体の薬理学的に許容される塩は常法の造塩反応により製造することができる。単離精製は抽出分別、結晶化、各種分画クロマトグラフィーなどの化学操作を適用して行われる。また光学異性体は適当な原料化合物を選択することにより、またはラセミ化合物の光学分割により立体化学的に純粋な異性体として得ることができる。

本発明の（チオ）ウレア誘導体またはその塩は、優れたVLA-4アンタゴニスト作用を示し、白血球の接着および浸潤により惹起される疾患またはVLA-4依存性接着過程がある役割を果たす疾患の治療または予防用医薬として有用であり、例えば、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患、およびそれらに伴う各種臓器炎症、喘息、アトピー性皮膚炎、鼻閉、鼻炎などのアレルギー性疾患、クローン病などを含む炎症性腸疾患、腎炎、肝炎、中枢神経系の炎症性疾患、心臓血管性疾患、動脈硬化症、糖尿病、種々の悪性腫瘍、移植臓器の損傷予防、腫瘍増殖または転移阻止などが挙げられる。

本発明の（チオ）ウレア誘導体またはその塩は、全身的または局所的に、経口、静脈内注射、皮下注射、直腸内投与などの方法で投与されるが、中でも経口投与が望ましい。また剤形は投与経路に応じて便宜選択することができ、例えば、錠剤、トローチ剤、舌下錠、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、液剤、乳剤、シロップ剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、注射剤、座剤などがあげられる。またこれらの製剤は、賦形剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、安定化剤、溶解補助剤などを配合し製造することができる。

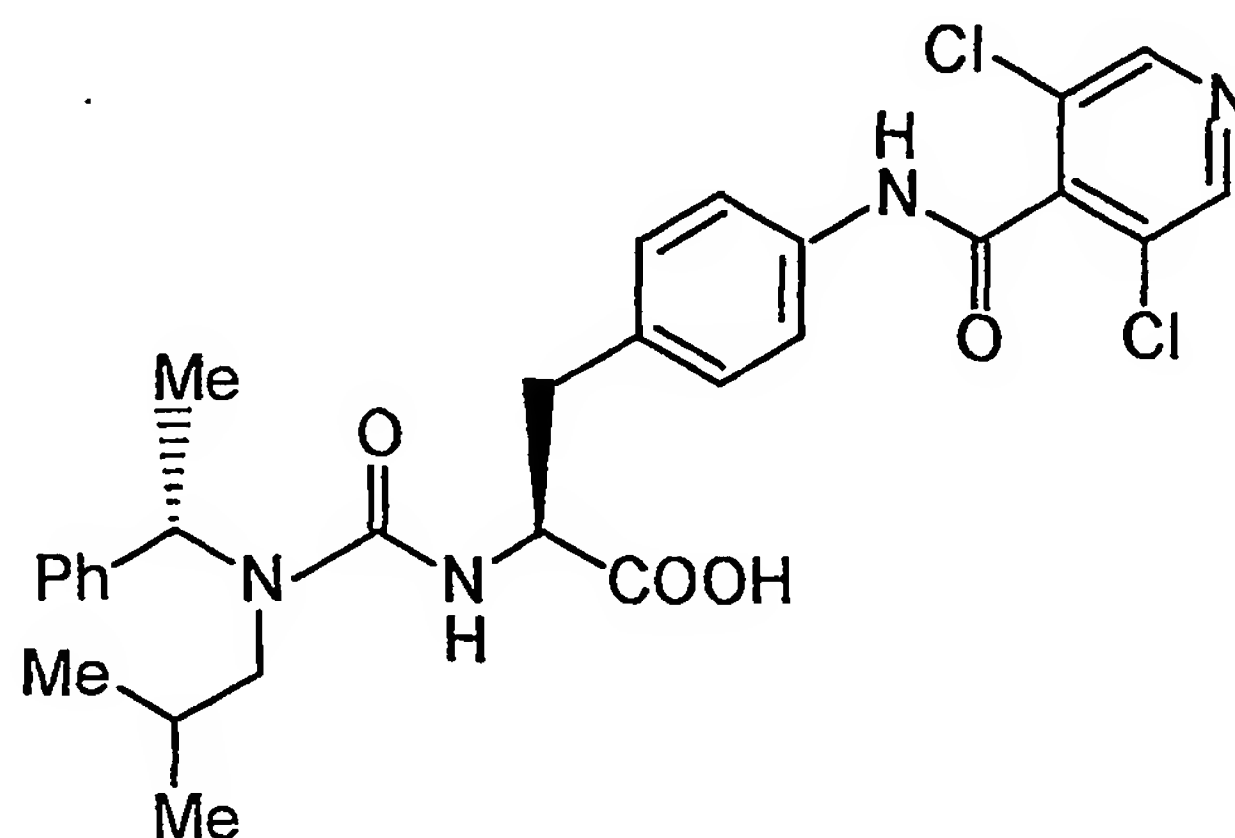
本発明の（チオ）ウレア誘導体またはその塩の投与量は、投与対象、投与ルート、症状などの条件によって適宜決定すればよく、例えば、成人の患者に対して経口投与する場合、有効成分である本化合物を通常1回量として、約0.1～100mg/kg、好ましくは1～30mg/kgの範囲であればよく、1日1～3回投与するのが好ましい。

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるもの

ではない。なお、プロトン核磁気共鳴 ($^1\text{H-NMR}$) スペクトルは、テトラメチルシラン (TMS) を内部標準とし、JNM-EX 270 型スペクトルメーター (270 MHz、日本電子(株)製) で測定し、 δ 値は ppm で示した。

また、以下の構造式および表において、Me はメチル基、Et はエチル基、Pr はプロピル基、Bu はブチル基、Ph はフェニル基を表す。

〔実施例 1〕 3-〔4-〔(3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボニル) アミノ〕フェニル〕-2 (S)-〔3-イソブチル-3-〔1 (S)-フェニルエチル〕ウレイド〕プロピオン酸



- 10 (工程 1) トリホスゲン (53 mg、0.18 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 ml) に、0°C にて 4-〔(3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボニル) アミノ〕-L-フェニルアラニンメチルエステル (200 mg、0.54 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 ml、0.70 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 ml) を 20 分かけて滴下した。10 分後、N-イソブチル-1 (S)-フェニルエチルアミン (124 mg、0.70 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 ml、0.70 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えて水、飽和炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル容量比=2:1→1:1) で精製し、3-〔4-〔(3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボニル) アミノ〕フェニル〕-2 (S)-〔3-イソブチル-3

ー [1 (S) - フェニルエチル] ウレイド] プロピオン酸メチルエステル (223 mg、72%) を無色粉末として得た。物性値を以下に示す。

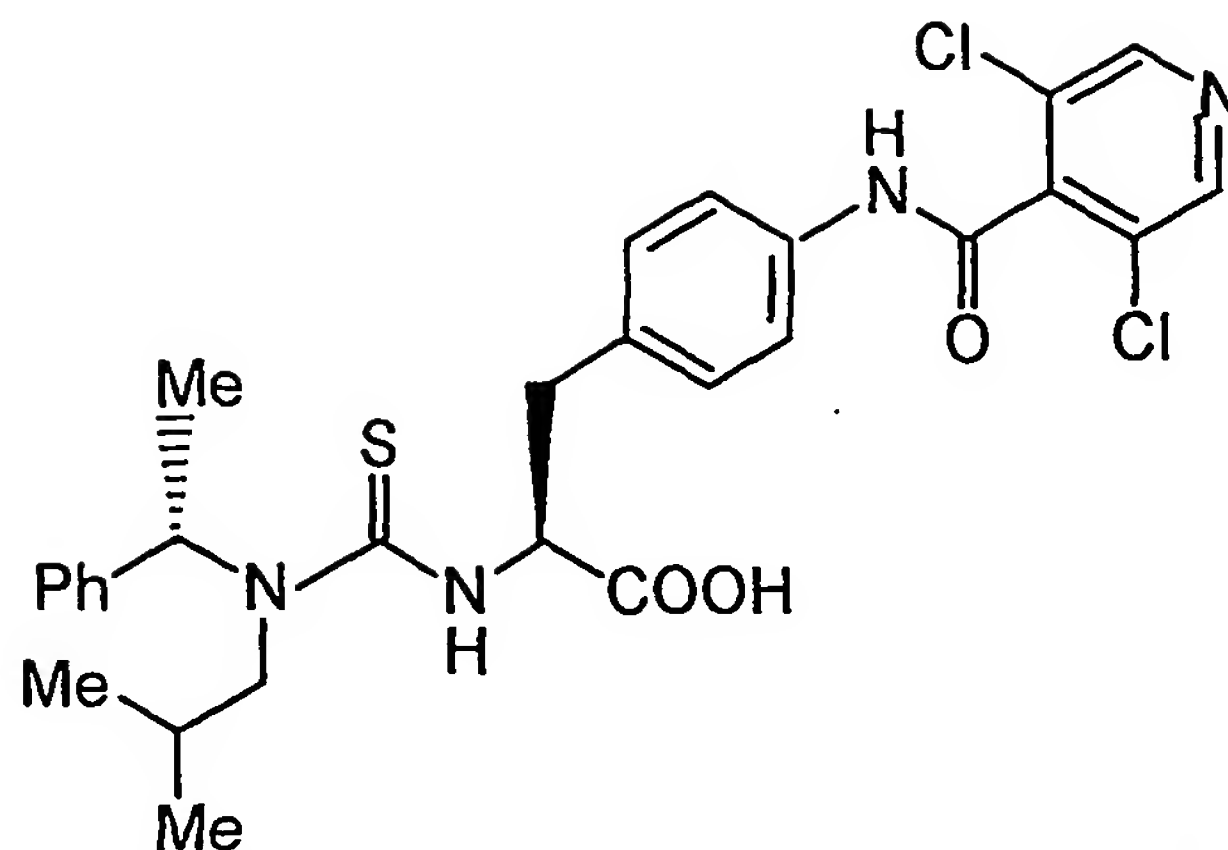
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.58(s, 2H), 7.69(s, 1H), 7.48(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.29(m, 5H), 6.98(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 5.23(q, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.86-4.69(m, 2H), 3.72(s, 3H), 3.52-2.91(m, 3H), 2.81(dd, $J=7.3, 14.8\text{Hz}$, 1H), 1.79-1.69(m, 1H), 1.57(d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 0.83(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.76(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

(工程2) 工程1で得た3-[4-[(3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボニル) アミノ] フェニル] -2 (S) - [3-イソブチル-3-[1 (S) - フェニルエチル] ウレイド] プロピオン酸メチルエステル (217 mg、0.38 mmol) をメタノール (4 ml) およびテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、2モル/リットル水酸化リチウム水溶液 (1.34 ml、2.63 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応後、0℃で2モル/リットル塩酸を加えてpH 3に調整し、溶媒を減圧濃縮した。残留物に水を加えて濾取し、表題化合物 (206 mg、97%) を無色粉末として得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 12.50(brs, 1H), 10.83(s, 1H), 8.78(s, 2H), 7.56(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.32-7.18(m, 7H), 6.14(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.31(q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.37(m, 1H), 3.07(dd, $J=5.0, 13.5\text{Hz}$, 1H), 2.97(dd, $J=9.2, 13.5\text{Hz}$, 1H), 2.77(dd, $J=7.6, 14.2\text{Hz}$, 1H), 2.60(dd, $J=7.6, 14.5\text{Hz}$, 1H), 1.61-1.48(m, 1H), 1.42(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.67(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.57(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

実施例1と同様にして実施例2～7および15～31に示す化合物を製造した。化合物の物性値を以下の表1、表2、表3および表4に示す。

〔実施例8〕 3-[4-[(3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボニル) アミノ] フェニル] -2 (S) - [3-イソブチル-3-[1 (S) - フェニルエチル] チオウレイド] プロピオン酸



(工程1) 4-[(3,5-ジクロロピリジン-4-カルボニル)アミノ]-L-フェニルアラニンメチルエステル (98 mg、0.27 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1.5 ml) にチオカルボニルジイミダゾール (52 mg、0.29 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した後、N-イソブチル-1-(S)-フェニルエチルアミン (57 mg、0.32 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (0.5 ml) を加えて48時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル 容量比=3:1→2:1) で精製し、3-[4-[(3,5-ジクロロピリジン-4-カルボニル)アミノ]フェニル]-2-(S)-[3-イソブチル-3-[1-(S)-フェニルエチル]チオウレイド]プロピオン酸メチルエステル (145 mg、93%) を淡黄色油状物として得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.47(s, 2H), 8.33(s, 1H), 7.47(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.28(m, 5H), 6.99(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.66-6.38(m, 1H), 5.93(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 5.51-5.45(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.38(dd, $J=6.3, 14.2\text{Hz}$, 1H), 3.16(dd, $J=4.6, 14.2\text{Hz}$, 1H), 3.12-2.84(m, 2H), 1.83-1.78(m, 1H), 1.59(d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 0.80(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.64(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

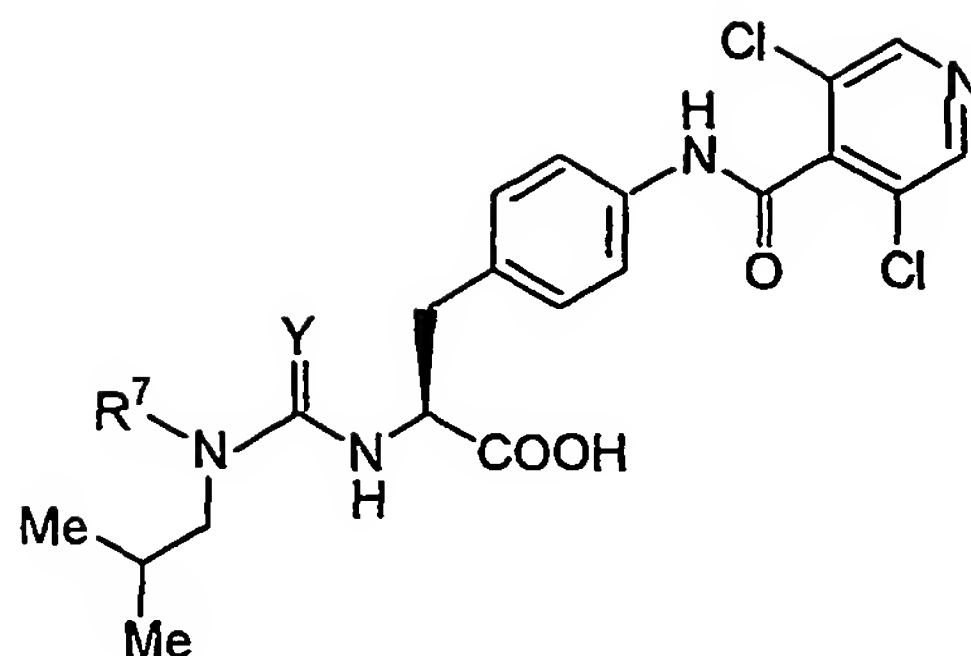
(工程2) 工程1で得た3-[4-[(3,5-ジクロロピリジン-4-カルボニル)アミノ]フェニル]-2-(S)-[3-イソブチル-3-[1-(S)-フェニルエチル]チオウレイド]プロピオン酸メチルエステル (145 mg、0.25 mmol) をメタノール (4 ml) に溶解し、2モル/リットル水酸化リチウム水溶液 (0.62 ml、1.23 mmol) を加えて室温で2時間攪拌

した。反応後、0℃で2モル／リットル塩酸を加えてpH3に調整し、溶媒を減圧濃縮した。残留物に水を加えて濾取し、表題化合物（111mg、78%）を淡黄色粉末として得た。物性値を以下に示す。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 12.71(brs, 1H), 10.84(s, 1H), 8.78(s, 2H), 7.55(d, 5 J=8.3Hz, 2H), 7.35-7.20(m, 7H), 7.00(d, J=7.9Hz, 1H), 6.70-6.53(m, 1H), 5.44-5.36(m, 1H), 3.24(dd, J=5.0, 13.9Hz, 1H), 3.12(dd, J=8.9, 13.9Hz, 1H), 3.01(dd, J=7.9, 14.9Hz, 1H), 2.85(dd, J=7.6, 14.9Hz, 1H), 1.75-1.67(m, 1H), 1.45(d, J=6.9Hz, 3H), 0.64(d, J=6.6Hz, 3H), 0.40(d, J=6.6Hz, 3H).

10 実施例8と同様にして実施例9～14および32～39に示す化合物を製造した。化合物の物性値を表1、表2および表5に示す。

表 1 - 1



実施例	Y	R ⁷	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm):
2	O		12.46(brs, 1H), 10.84(s, 1H), 8.79(s, 2H), 7.55(d, J=8.2Hz, 2H), 7.25-7.15(m, 5H), 7.11(d, J=7.3Hz, 2H), 6.31(d, J=7.9Hz, 1H), 5.28(q, J=6.9Hz, 1H), 4.38-4.30(m, 1H), 3.08(dd, J=4.6, 13.5Hz, 1H), 2.98-2.82(m, 2H), 2.42(dd, J=8.3, 14.5Hz, 1H), 1.64-1.51(m, 1H), 1.43(d, J=6.9Hz, 3H), 0.68(d, J=6.6Hz, 3H), 0.61(d, J=6.6Hz, 3H).
3	O		12.49(brs, 1H), 10.84 and 10.83(s, 1H), 8.79(s, 2H), 7.57-7.51(m, 2H), 7.23-6.79(m, 6H), 6.30-6.10 and 6.10-5.90(m, 1H), 5.20-5.00(m, 1H), 4.49-4.36(m, 1H), 3.17-2.23(m, 6H), 1.90-1.73(m, 5H), 0.79-0.71(m, 6H).
4	O	i-Bu	12.40(brs, 1H), 10.80(s, 1H), 8.78(s, 2H), 7.52(d, J=8.3Hz, 2H), 7.22(d, J=8.3Hz, 2H), 6.05(d, J=7.9Hz, 1H), 4.31-4.22(m, 1H), 3.09-2.91(m, 4H), 2.83(dd, J=7.6, 14.2Hz, 2H), 1.78-1.68(m, 2H), 0.73(d, J=6.6Hz, 6H), 0.72(d, J=6.6Hz, 6H).
5	O	Ph	12.61(brs, 1H), 10.84(s, 1H), 8.79(s, 2H), 7.51(d, J=8.3Hz, 2H), 7.38(t, J=7.6Hz, 2H), 7.27(t, J=7.6Hz, 1H), 7.14(d, J=7.6Hz, 2H), 7.05(d, J=8.3Hz, 2H), 5.15(d, J=7.9Hz, 1H), 4.41-4.33(m, 1H), 3.43-3.40(m, 2H), 2.99(dd, J=5.0, 13.5Hz, 1H), 2.90(dd, J=7.6, 13.5Hz, 1H), 1.60-1.50(m, 1H), 0.78(d, J=6.6Hz, 3H), 0.77(d, J=6.6Hz, 3H).

表 1 - 2

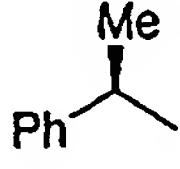
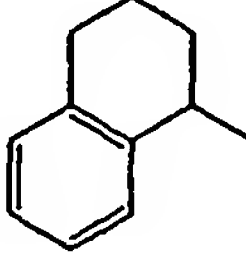
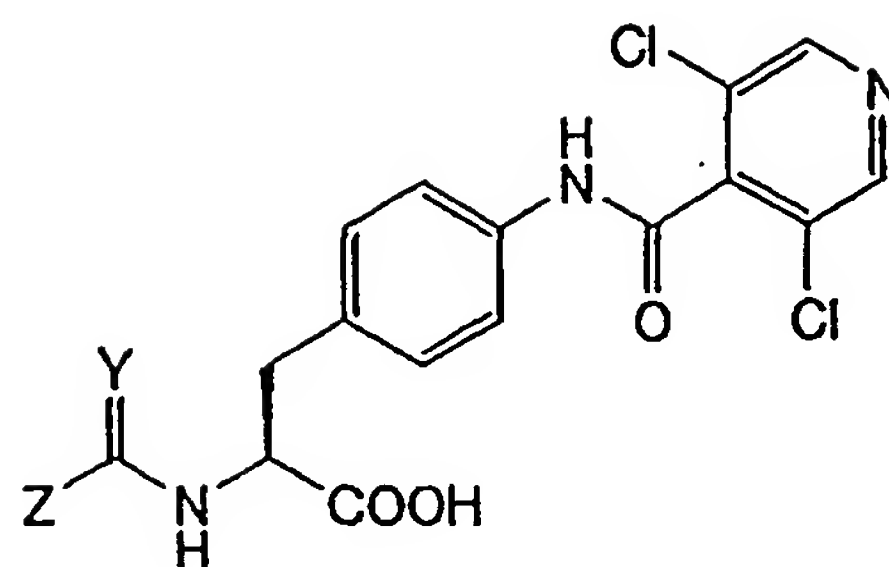
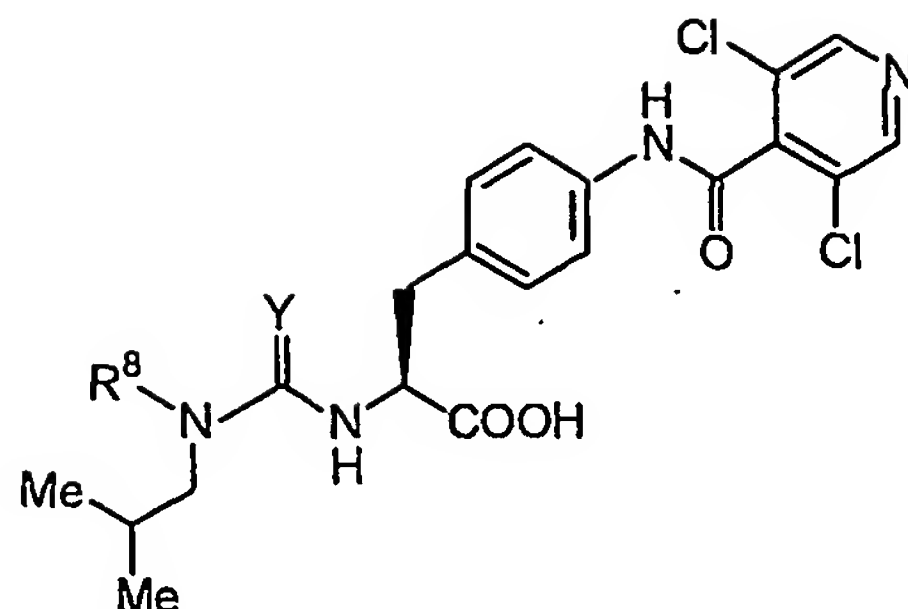
9	S		12.65(brs, 1H), 10.83(s, 1H), 8.78(s, 2H), 7.55(d, J=8.3Hz, 2H), 7.33-7.18(m, 8H), 6.66-6.45(m, 1H), 5.27-5.16(m, 1H), 3.25-3.12(m, 4H), 1.65-1.50(m, 1H), 1.44(d, J=7.3Hz, 3H), 0.54(d, J=6.6Hz, 3H), 0.50(d, J=6.6Hz, 3H).
10	S		12.72(brs, 1H), 10.86 and 10.83(s, 1H), 8.79 and 8.78(s, 2H), 7.59-7.53(m, 2H), 7.26-6.86(m, 7H), 6.75-6.55 and 6.55-6.25(m, 1H), 5.62-5.40 and 5.30-5.13(m, 1H), 3.58-2.28(m, 6H), 2.22-1.55(m, 5H), 0.95-0.48(m, 6H).
11	S	i-Bu	12.55(brs, 1H), 10.81(s, 1H), 8.77(s, 2H), 7.54(d, J=8.2Hz, 2H), 7.24(d, J=8.2Hz, 2H), 7.00(d, J=7.9Hz, 1H), 5.20-5.18(m, 1H), 3.64(dd, J=6.9, 13.9Hz, 2H), 3.23-3.04(m, 4H), 1.91-1.86(m, 2H), 0.75(d, J=6.3Hz, 6H), 0.73(d, J=6.3Hz, 6H).
12	S	Ph	12.84(brs, 1H), 10.84(s, 1H), 8.79(s, 2H), 7.49(d, J=8.3Hz, 2H), 7.44-7.34(m, 3H), 7.14(d, J=7.3Hz, 2H), 6.96(d, J=8.3Hz, 2H), 5.95(d, J=7.6Hz, 1H), 5.10(td, J=5.6, 7.6Hz, 1H), 4.04-3.96(m, 2H), 3.17(dd, J=5.6, 13.7Hz, 1H), 3.00(dd, J=5.6, 13.7Hz, 1H), 1.75-1.65(m, 1H), 0.85(d, J=6.6Hz, 3H), 0.84(d, J=6.6Hz, 3H).

表 2



実施例	Y	Z	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm):
6	O		12.59(brs, 1H), 10.86(s, 1H), 8.78(s, 2H), 7.56(d, J=8.3Hz, 2H), 7.23(d, J=8.3Hz, 2H), 7.13(d, J=7.6Hz, 1H), 7.08(d, J=7.6Hz, 1H), 7.01(t, J=7.6Hz, 1H), 6.91(t, J=7.6Hz, 1H), 6.61(d, J=7.9Hz, 1H), 4.40-4.32(m, 1H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.51-3.42(m, 1H), 3.08(dd, J=5.3, 13.5Hz, 1H), 2.97(dd, J=9.2, 13.5Hz, 1H), 2.66-2.63(m, 2H), 1.80-1.71(m, 2H).
7	O		12.59(brs, 1H), 10.84(s, 1H), 8.78(s, 2H), 7.58-7.52(m, 2H), 7.25-6.91(m, 6H), 6.57-6.51(m, 1H), 4.42-4.28(m, 1H), 3.72-3.36(m, 2H), 3.16-2.93(m, 2H), 2.64-2.57(m, 1H), 1.88-1.32(m, 4H), 0.90 and 0.86(t, J=7.3Hz, 3H).
13	S		12.83(brs, 1H), 10.87(s, 1H), 8.77(s, 2H), 7.57(d, J=8.3Hz, 2H), 7.50(d, J=7.6Hz, 1H), 7.23-6.99(m, 5H), 6.86(d, J=7.6Hz, 1H), 5.18-5.10(m, 1H), 4.23-4.14(m, 1H), 3.94-3.85(m, 1H), 3.22(dd, J=5.6, 13.9Hz, 1H), 3.09(dd, J=7.6, 13.9Hz, 1H), 2.76-2.67(m, 2H), 1.91-1.83(m, 2H).
14	S		12.89(brs, 1H), 10.90 and 10.86(s, 1H), 8.79(s, 2H), 7.59 and 7.50(d, J=8.3Hz, 2H), 7.40-6.83(m, 6H), 5.22-5.11(m, 1H), 4.43-4.34(m, 1H), 3.76-3.01(m, 4H), 2.73-2.63(m, 1H), 2.05-1.33(m, 4H), 0.88 and 0.85(t, J=7.6Hz, 3H).

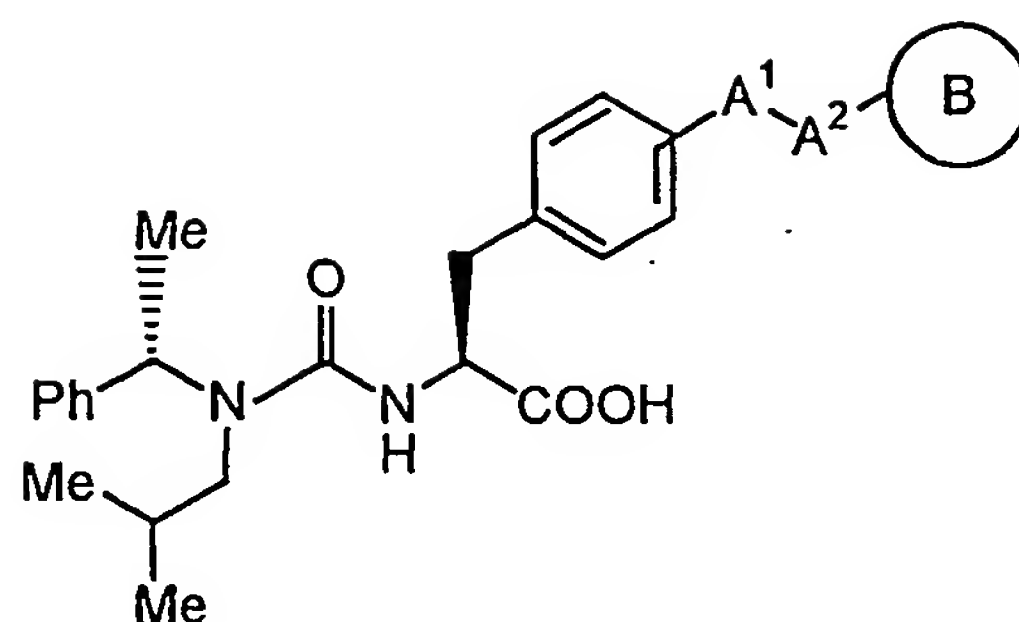
表 3



5

実施例	Y	R ⁸	¹ H-NMR δ (ppm):
15	O		(DMSO-d ₆) 0.54-0.70 (6H, m), 1.47 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.59 (1H, m), 2.56-3.09 (4H, m), 4.37 (1H, m), 5.19 (1H, m), 6.53-6.68 (1H, m), 7.02-7.26 (4H, m), 7.52-7.74 (3H, m), 8.46 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.80 (2H, s), 10.86 (1H, s), 12.47 (1H, brs).
16	O		(DMSO-d ₆) 0.54-0.70 (6H, m), 1.44-1.59 (4H, m), 2.57-3.10 (4H, m), 4.34 (1H, m), 5.29 (1H, m), 6.31 (1H, m), 7.21-7.56 (6H, m), 8.42 (2H, m), 8.80 (2H, s), 10.86 (1H, s), 12.33 (1H, brs).
17	O		(DMSO-d ₆) 0.67-0.73 (6H, m), 1.43-1.48 (3H, m), 1.66 (1H, m), 2.60-3.12 (4H, m), 4.42 (1H, m), 5.18 (1H, m), 6.30 (1H, m), 7.02-7.11 (2H, m), 7.25 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.54-7.59 (2H, m), 8.40-8.46 (2H, m), 8.80 (2H, s), 10.89 (1H, s), 12.53 (1H, brs).
18	O		(DMSO-d ₆) 0.55-0.72 (6H, m), 1.49 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.55 (1H, m), 2.71-3.09 (4H, m), 4.28 (1H, m), 5.20 (1H, m), 6.38 (1H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.53 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.46-8.57 (3H, m), 8.80 (2H, s), 10.85 (1H, s), 12.43 (1H, brs).
19	O		(DMSO-d ₆) 0.63-0.72 (6H, m), 1.52-1.65 (4H, m), 2.70-3.12 (4H, m), 4.33 (1H, m), 5.39 (1H, q, J=6.9 Hz), 6.36 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.52-7.68 (4H, m), 8.80 (2H, s), 10.85 (1H, s), 12.46 (1H, brs).
20	O		(CDCl ₃) 0.47-0.51 (3H, m), 0.71 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.95 (6H, m), 1.42-1.59 (2H, m), 1.68-1.89 (2H, m), 2.64-2.78 (2H, m), 3.11 (1H, m), 3.25 (1H, m), 4.70 (1H, m), 5.41 (1H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.29-7.38 (7H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 8.55 (2H, s).
21	O		(CDCl ₃) 0.35 (3H, d, J=5.9 Hz), 0.66-0.73 (3H, m), 0.88 (9H, s), 1.43 (1H, m), 1.76 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.77 (2H, m), 3.15 (2H, m), 4.70 (1H, d, J=1.3 Hz), 5.46 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.22-7.39 (7H, m), 7.54 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.52 (2H, s).

表 4 - 1



実施例	A ¹	A ²	B	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm):
22	O	C=O	 (Na salt)	0.35-0.41 (3H, m), 0.63 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.45 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.72 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.33 (4H, m), 2.69-3.62 (8H, m), 4.45 (1H, m), 6.85-7.39 (11H, m).
23	O	C=O		0.55 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.66 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.25 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.40 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.47-1.99 (7H, m), 2.62 (1H, dd, J=7.6, 14.9 Hz), 2.75 (1H, dd, J=7.3, 14.9 Hz), 2.97 (1H, dd, J=9.3, 13.9 Hz), 3.07 (1H, dd, J=5.0, 13.9 Hz), 4.29-4.40 (2H, m), 5.31 (1H, q, J=6.9 Hz), 6.21 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.18-7.32 (7H, m), 12.50 (1H, brs).
24	O	C=O		0.54 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.65 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.40 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.52 (1H, m), 2.64 (1H, dd, J=7.9, 14.5 Hz), 2.75 (1H, dd, J=7.6, 14.5 Hz), 3.00 (1H, dd, J=9.6, 13.9 Hz), 3.07 (1H, dd, J=5.3, 13.9 Hz), 3.41-3.66 (8H, m), 4.37 (1H, m), 5.30 (1H, q, J=6.9 Hz), 6.23 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.19-7.33 (7H, m), 12.54 (1H, brs).
25	O	C=O		0.54 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.65 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.40 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.52 (1H, m), 2.64 (1H, dd, J=7.6, 14.5 Hz), 2.75 (1H, dd, J=7.6, 14.5 Hz), 2.94-3.17 (2H, m), 3.68-3.80 (2H, m), 4.32-4.61 (3H, m), 5.30 (1H, q, J=6.9 Hz), 6.23 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.03 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.20-7.33 (7H, m), 12.52 (1H, brs).
26	O	C=O		0.54 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.66 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.40 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.52 (1H, m), 1.76 (6H, s), 2.62 (1H, dd, J=7.6, 14.5 Hz), 2.75 (1H, dd, J=7.6, 14.5 Hz), 2.93-3.10 (4H, m), 3.97 (2H, m), 4.37 (1H, m), 5.30 (1H, q, J=6.9 Hz), 6.23 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20-7.33 (7H, m), 12.52 (1H, brs).

表 4 - 2

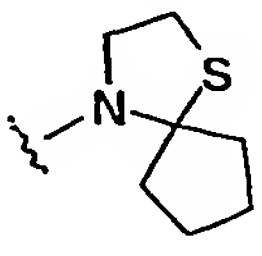
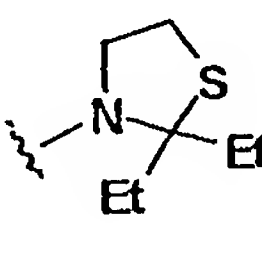
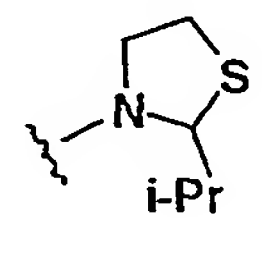
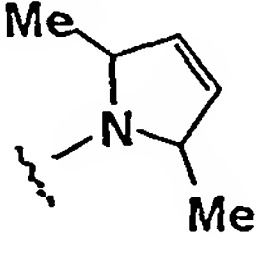
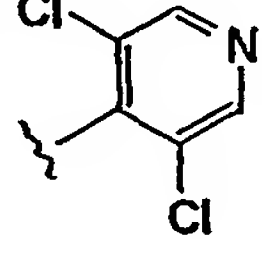
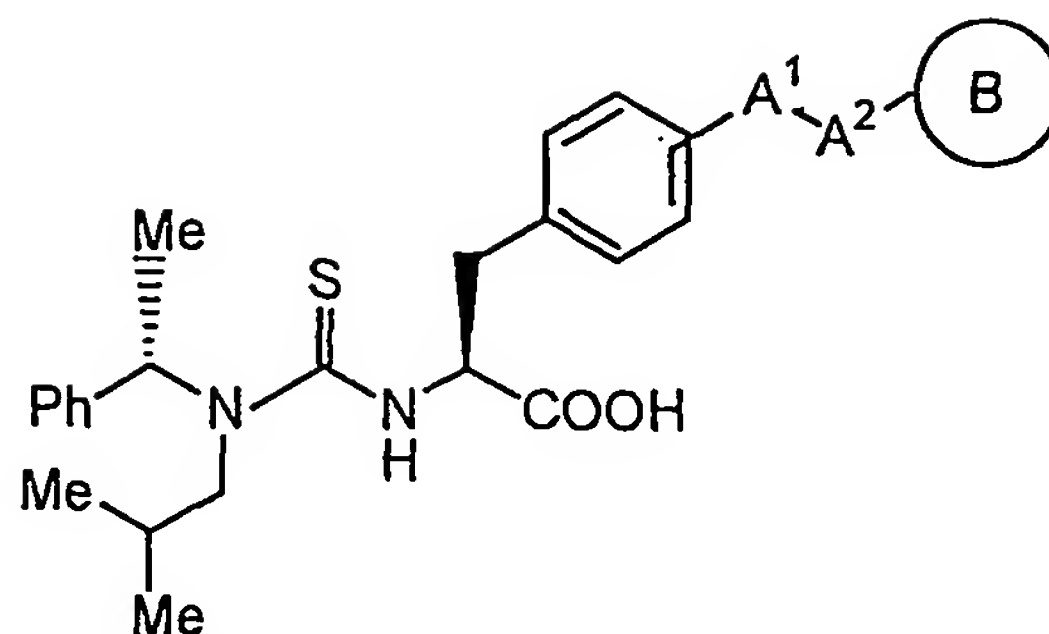
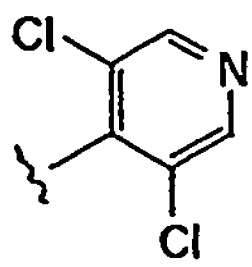
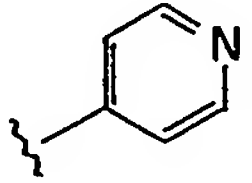
27	O	C=O		0.54 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.65 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.40 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.47-1.84 (6H, m), 2.54 (2H, m), 2.62 (1H, dd, J=7.9, 14.9 Hz), 2.75 (1H, dd, J=6.9, 14.9 Hz), 2.97-3.10 (4H, m), 3.93 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.38 (1H, m), 5.30 (1H, q, J=6.9 Hz), 6.23 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06-7.33 (7H, m), 12.53 (1H, brs).
28	O	C=O		0.55 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.66 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (6H, m), 1.40 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.53 (1H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 2.61 (1H, dd, J=7.3, 14.9 Hz), 2.75 (1H, dd, J=7.3, 14.9 Hz), 2.93-3.11 (4H, m), 4.00 (2H, m), 4.41 (1H, m), 5.30 (1H, q, J=6.9 Hz), 6.23 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.21-7.32 (7H, m), 12.53 (1H, brs).
29	O	C=O		0.54 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.65 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.94 (6H, d, J=6.3 Hz), 1.40 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.52 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.62 (1H, dd, J=7.6, 14.5 Hz), 2.75 (1H, dd, J=7.6, 14.5 Hz), 2.93-3.06 (4H, m), 3.60 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.99 (1H, m), 5.30 (1H, q, J=7.3 Hz), 6.23 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.03 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.21-7.32 (7H, m), 12.53 (1H, brs).
30	O	C=O		0.55 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.66 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.26-1.42 (9H, m), 1.54 (1H, m), 2.62 (1H, dd, J=7.6, 14.5 Hz), 2.75 (1H, dd, J=7.3, 14.5 Hz), 2.98 (1H, dd, J=9.9, 13.5 Hz), 3.08 (1H, dd, J=4.6, 13.5 Hz), 4.36 (1H, m), 4.51-4.72 (2H, m), 5.31 (1H, q, J=6.9 Hz), 5.79-5.84 (2H, m), 6.20 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.99-7.33 (9H, m), 12.50 (1H, brs).
31	O	CH ₂		0.53 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.65 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.40 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.52 (1H, m), 2.62 (1H, dd, J=7.6, 14.5 Hz), 2.74 (1H, dd, J=6.9, 14.5 Hz), 2.93 (1H, dd, J=9.6, 13.9 Hz), 3.01 (1H, dd, J=5.0, 13.9 Hz), 4.35 (1H, m), 5.19 (2H, s), 5.30 (1H, q, J=6.9 Hz), 6.13 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.94 (2H, J=8.6 Hz), 7.14-7.32 (7H, m), 8.73 (2H, s), 12.48 (1H, brs).

表 5 - 1



実施例	A ¹	A ²	B	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm):
32	O	C=O	 (Na salt)	0.35-0.41 (3H, m), 0.63 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.45 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.72 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.33 (4H, m), 2.69-3.62 (8H, m), 4.45 (1H, m), 6.85-7.39 (11H, m).
33	O	C=O		0.37-0.64 (6H, m), 1.24 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.44 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.59-1.80 (7H, m), 2.86 (1H, dd, J=7.9, 15.2 Hz), 2.97 (1H, dd, J=7.3, 15.2 Hz), 3.09-3.29 (2H, m), 4.28 (2H, m), 5.27 (1H, m), 6.63 (1H, m), 6.95-7.35 (9H, m), 12.80 (1H, brs).
34	O	C=O		0.34-0.63 (6H, m), 1.44 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.70 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J=7.9, 15.5 Hz), 3.00 (1H, dd, J=7.9, 15.5 Hz), 3.13 (1H, dd, J=9.5, 14.5 Hz), 3.22 (1H, dd, J=5.9, 15.5 Hz), 3.41-3.65 (8H, m), 5.35 (1H, m), 6.60 (1H, m), 6.99-7.36 (9H, m), 12.74 (1H, brs).
35	O	C=O		0.35-0.63 (6H, m), 1.44 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.72 (1H, m), 2.50 (4H, m), 2.90 (1H, m), 3.00 (1H, dd, J=7.9, 15.2 Hz), 3.10-3.26 (2H, m), 3.72-3.85 (4H, m), 5.36 (1H, m), 6.61 (1H, m), 7.05 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.21-7.35 (7H, m), 12.75 (1H, brs).
36	NH	C=O	 (Na salt)	0.47 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.65 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.47 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.81 (1H, m), 2.18 (2H, s), 2.28 (4H, m), 2.72-3.50 (8H, m), 4.62 (1H, m), 6.82 (1H, m), 6.95-7.41 (10H, m), 8.51 (1H, s).
37	NH	C=O		0.37-0.65 (6H, m), 1.44 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.75 (1H, m), 2.87 (1H, dd, J=8.2, 14.8 Hz), 2.97 (1H, dd, J=7.9, 14.8 Hz), 3.06 (1H, dd, J=8.3, 13.9 Hz), 3.18 (1H, dd, J=5.0, 13.5 Hz), 3.38-3.41 (4H, m), 3.57-3.61 (4H, m), 5.22 (1H, m), 6.65 (1H, m), 6.91-7.47 (9H, m), 8.45 (1H, s), 12.74 (1H, brs).

表 5 - 2

38	O	CH ₂		0.32 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.60 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.43 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.66 (1H, m), 2.90-3.25 (4H, m), 5.18 (2H, s), 5.24 (1H, m), 6.62 (1H, m), 6.92-7.36 (9H, m), 8.72 (2H, s), 12.56 (1H, brs).
39	O	CH ₂		0.32 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.58 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.43 (3H, d, J=7.6 Hz), 1.67 (1H, m), 2.51-3.24 (4H, m), 5.14 (2H, s), 5.28 (1H, m), 6.59 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11-7.41 (11H, m), 8.55 (2H, m), 12.60 (1H, brs).

〔試験例〕 VLA-4/VCAM-1 接着阻害試験

ヒトVCAM-1遺伝子をトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO細胞) と、VLA-4を発現するヒト前骨髄球様細胞株HL-60細胞間の接着に対する本発明化合物の阻害活性を下記の方法を用いて評価した。

上記のVCAM-1発現CHO細胞を96穴培養プレートに1穴あたり 7×10^3 個添加し、コンフレントな状態になるまで10重量%ウシ胎児血清 (FCS) 含Ham's F-12培地で3日間培養する。

HL-60細胞を0.4重量%ウシ血清アルブミン (BSA) 含ハanks液に再浮遊し、 $5 \mu\text{M}$ の 2',7'-bis(carboxyethyl)-5(6)-carboxyfluorescein penta acetoxymethyl ester (BCECF-AM) を添加してラベルする。FCS不含RPMI1640培地で 4×10^6 個/ml に再浮遊したBCECFラベルHL-60細胞懸濁液 $180 \mu\text{l}$ に、種々の濃度の試験物質溶液を $20 \mu\text{l}$ ずつ添加して 37°C で15分間前処置する。そして、前処置したHL-60細胞を、VCAM-1発現CHO細胞を培養した96穴プレートに1穴あたり 2×10^5 個重層して、 37°C で5分間接着させる。その後プレートを0.4重量%BSAハanks液で満たし、プレートシーラーでカバーしてプレートを逆さにして、更に15分間培養する。洗浄後、1重量%NP-40含PBSを添加して細胞を破壊し、得られた上清の蛍光強度をcyto Fluor 2300蛍光測定システム (ミリポア製) で測定する。

またブランクとして、1%NP-40含PBSの蛍光強度、更にスタンダードとして、蛍

光標識HL-60浮遊液を 2×10^5 、 10^5 、 2×10^4 、 10^4 個/mlとなるように1重量%NP-40含PBSに添加、細胞破壊を行い、得られた上清の蛍光強度を測定する。

試験結果は、スタンダードの測定から作成される検量線により、コントロールおよび試験物質添加によるVCAM-1発現CHO細胞に接着した細胞数を測定し、次式
5 により細胞接着抑制率(%)を算出する。

$$\text{細胞接着抑制率 (\%)} = 100 \times [1 - (\text{試験物質添加群の接着細胞数} / \text{コントロール群の接着細胞数})]$$

本試験により得られた本発明化合物の50%阻害濃度を表6に示す。

10

表 6

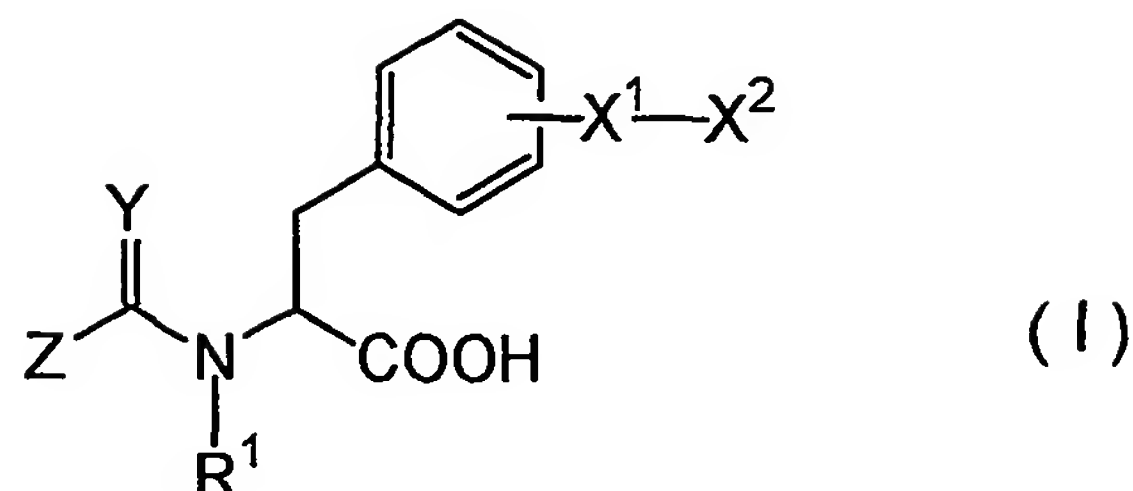
実施例	50%阻害濃度 (nM)
1	1.1
2	2.7
3	2.1
4	4.7
5	86
6	52
7	20
8	3.7
9	15
10	1.1
11	8.3
12	78
13	89
14	15
15	0.014
16	2.0
17	1.1
18	99
19	2.0
20	0.54
21	3.7
25	47
26	25
34	47

産業上の利用可能性

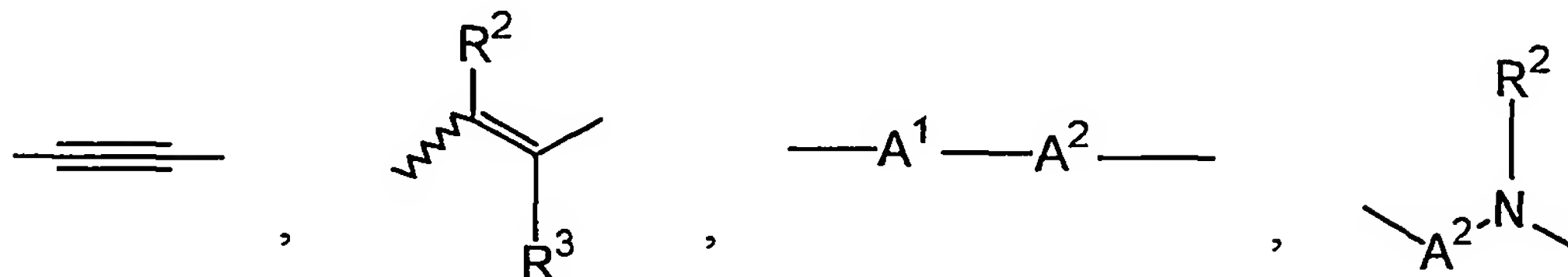
本発明の（チオ）ウレア誘導体またはその塩は、優れたV L A－4アンタゴニスト作用を示し、白血球の接着および浸潤により惹起される疾患またはV L A－4依存性接着過程がある役割を果たす疾患などのV L A－4を介する疾患の治療
5 または予防用医薬として有用である。

請求の範囲

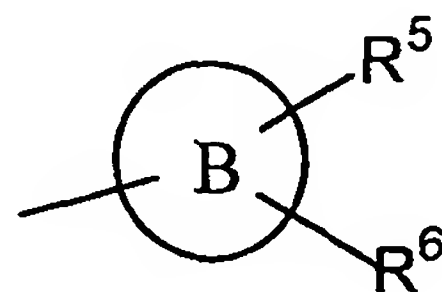
1. 一般式 (I)



- 5 [式中、 R^1 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリールアルキル基またはヘテロ環アルキル基を表し、 X^1 は単結合または式

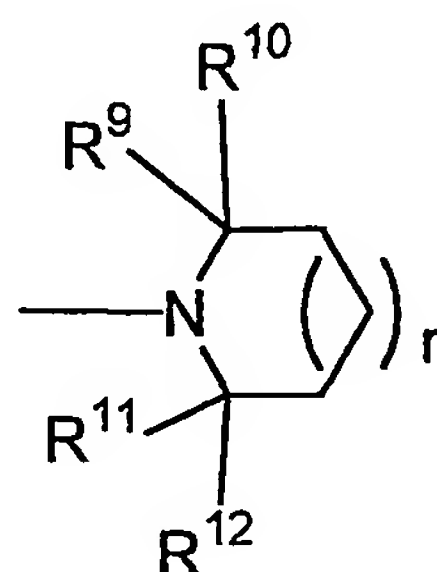


- (式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して前記 R^1 と同じ意味を表し、 A^1 は、酸素原子、硫黄原子または $-NR^4-$ (式中、 R^4 は R^1 と同じ意味を表す。)を表し、 A^2 はカルボニル基、チオカルボニル基、スルホニル基または $-(CH_2)_p-$ (式中、 p は0~5の整数を表す。)を表す。)のいずれかの基を表し、 X^2 は、式
- 10

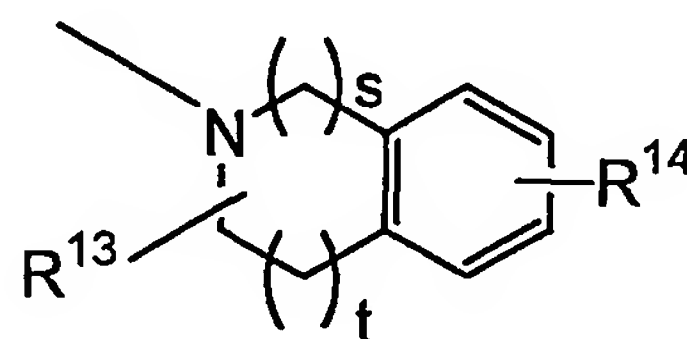


- (式中、 B はヘテロ環を表し、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して水素原子、有機基を有しない置換基、ヘテロ環の炭素原子に直接に結合するか、あるいは酸素原子、硫黄原子、オキシカルボニル基、スルホニル基またはスルフィニル基を介して結合する炭化水素基、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ または $-NR^{15}SO_2R^{16}$ (式中、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して水素原子、炭化水素基、炭化水素オキシ基、ヘテロ環基またはヘテロ環アルキル基を表す。)を表す。)で表される
- 15
- 20 基を表し、 Y は酸素原子または硫黄原子を表し、 Z は $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 およ

び R^8 はそれぞれ独立して水素原子、炭化水素基、ヘテロ環基、ヘテロ環アルキ
 ル基、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}C$
 OR^{20} 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}SO_2R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-OR$
 19 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-SR^{19}$ 、 $-CR^{17}$
 5 $R^{18}-(CH_2)_q-SO_2R^{19}$ または $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}-V-NR^{20}R^{21}$
 21 (式中、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基、シクロア
 ルキル基、ヒドロキシアルキル基、アミノアルキル基、アリールアルキル基また
 はヘテロ環アルキル基を表し、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して R^{15} と同じ
 意味を表し、 V はカルボニル基またはチオカルボニル基を表し、 q は0～5の整
 10 数を表す。)を表す。) 、式



(式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～6
 のアルキル基を表し、 r は0～3の整数を表す。) または式



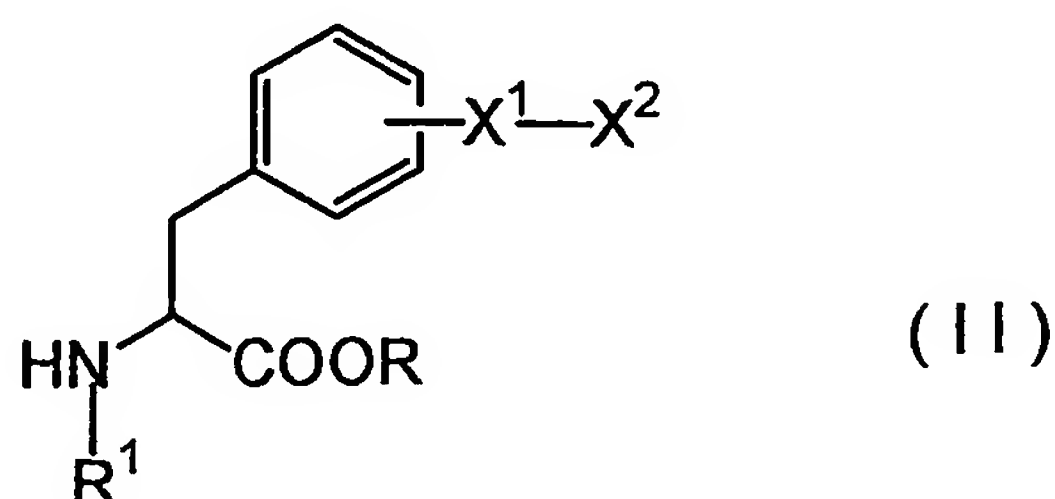
15 (式中、 R^{13} および R^{14} は R^1 と同じ意味を表し、 s および t はそれぞれ独立して
 0～3の整数を表す。) で表される基を表す。]

で表される(チオ)ウレア誘導体またはその塩。

2. 一般式(I)において、 R^1 は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭
 素数3～7のシクロアルキル基、炭素数7～13のアリールアルキル基または炭
 20 素数1～6のヘテロ環アルキル基を表し、 R^5 および R^6 がそれぞれ独立して水素
 原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシル基、炭素数1
 ～6のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数1～6のアルコキ

シ基、炭素数 6 ～ 10 のアリール基、炭素数 7 ～ 13 のアリールアルキル基、炭素数 7 ～ 13 のアリールアルコキシ基、炭素数 2 ～ 7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 ～ 4 のアルキルチオ基、炭素数 1 ～ 4 のアルキルスルホニル基、炭素数 1 ～ 4 のアルキルスルフィニル基、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ または $-NR^{15}SO_2R^{16}$ (式中、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル基、炭素数 6 ～ 10 のアリール基、炭素数 7 ～ 13 のアリールアルキル基、炭素数 7 ～ 13 のアリールアルコキシ基、ヘテロ環基または炭素数 1 ～ 6 のヘテロ環アルキル基を表す。)を表し、 R^7 および R^8 がそれぞれ独立して水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル基、炭素数 6 ～ 10 のアリール基、炭素数 7 ～ 13 のアリールアルキル基、ヘテロ環基、炭素数 1 ～ 6 のヘテロ環アルキル基、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}COR^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}SO_2R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-OR^{19}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}R^{20}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-SR^{19}$ 、 $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-SO_2R^{19}$ または $-CR^{17}R^{18}-(CH_2)_q-NR^{19}-V-NR^{20}R^{21}$ (式中、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル基、炭素数 1 ～ 5 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 ～ 5 のアミノアルキル基、炭素数 7 ～ 13 のアリールアルキル基または炭素数 1 ～ 6 のヘテロ環アルキル基を表し、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して R^{15} と同じ意味を表し、 V はカルボニル基またはチオカルボニル基を表し、 q は 0 ～ 5 の整数を表す。)を表す請求項 1 に記載の (チオ) ウレア誘導体またはその塩。

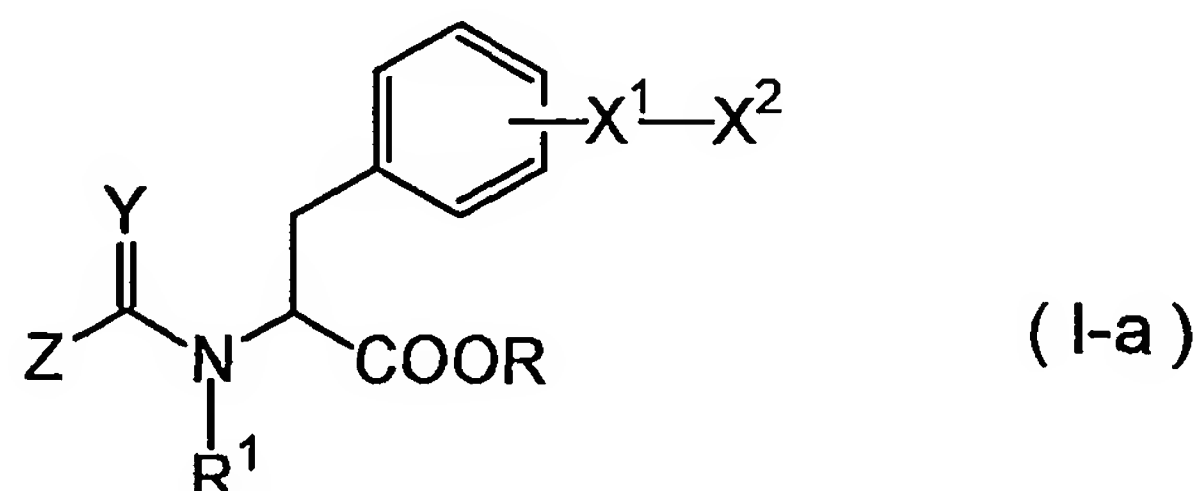
3. 一般式 (II)



(式中、 X^1 、 X^2 および R^1 は前記と同じ意味を表し、 R は炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を表す。)

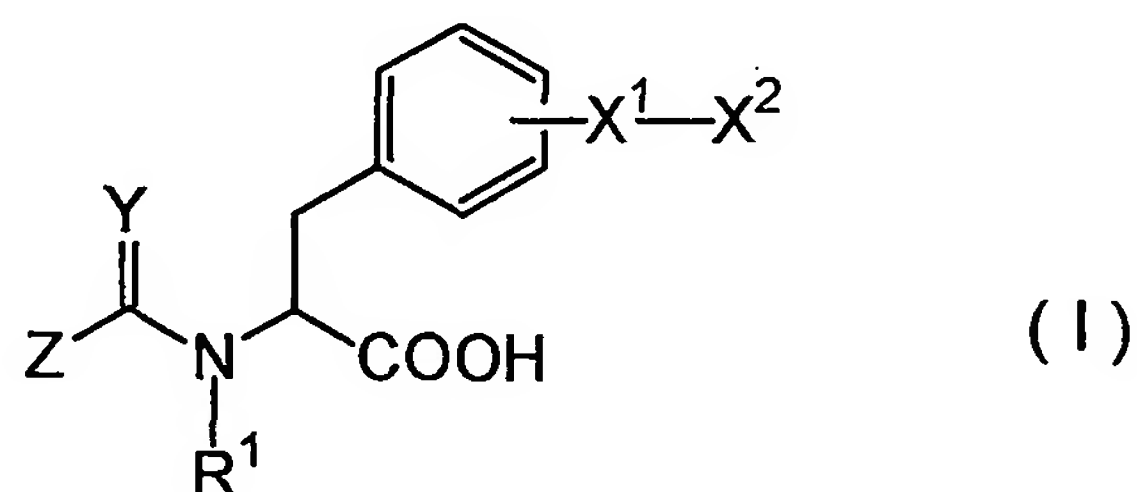
で表される化合物と、 $Z-H$ (式中、 Z は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物と、カルボニル基またはチオカルボニル基導入試薬を反応させて、一般式

5 (I-a)



(式中、 X^1 、 X^2 、 Y 、 Z 、 R^1 および R は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得たのち、加水分解することを特徴とする、一般式 (I)



10 (式中、 X^1 、 X^2 、 Y 、 Z および R^1 は前記と同じ意味を表す。)

で表される (チオ) ウレア誘導体の製造方法。

4. 請求項 1 または 2 に記載の (チオ) ウレア誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬。

5. 請求項 1 または 2 に記載の (チオ) ウレア誘導体またはその塩を有効成分
15 として含有する VLA-4 アンタゴニスト。

6. 請求項 1 または 2 に記載の (チオ) ウレア誘導体またはその塩を投与することからなる細胞接着を介した疾患の治療方法。

7. 請求項 4 に記載の医薬を投与することからなる細胞接着を介した疾患の治療方法。

20 8. 請求項 5 に記載の VLA-4 アンタゴニストを投与することからなる細胞

接着を介した疾患の治療方法。

9. VLA-4 を介した細胞接着を阻害する請求項 6、7 または 8 に記載の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06833

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D207/20, 213/81, 401/12, 417/12, 295/205, 211/16, 211/74, 277/04, 277/60, A61K31/4409, 4709, 444, 4439, 495, 445, 5375, 426, 428, 31/40, 31/497, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 11/06, 37/08, 17/00, 27/16, 1/00, 13/12, 11/16, 25/00, 9/00, 9/10, 3/10, 35/00, 35/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D207/20, 213/81, 401/12, 417/12, 295/205, 211/16, 211/74, 277/04, 277/60, A61K31/4409, 4709, 444, 4439, 495, 445, 5375, 426, 428, 31/40, 31/497, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 11/06, 37/08, 17/00, 27/16, 1/00, 13/12, 11/16, 25/00, 9/00, 9/10, 3/10, 35/00, 35/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/36859 A (G.D. Searle & Co.), 09 October, 1997 (09.10.97), the whole document & JP 2000-515493 A	1-5
P,X	WO 01/14328 A (Merck & Co., Inc.), 01 March, 2001 (01.03.01), Claims, etc. & AU 2000-069093 A	1-5
P,X	JP 2000-344748 A (Welfide K.K.), 12 December, 2000 (12.12.00), working examples 6, 7 (Family: none)	1,2
P,A	WO 01/32610 A (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 May, 2001 (10.05.01), the whole document (Family: none)	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 September, 2001 (03.09.01)

Date of mailing of the international search report
18 September, 2001 (18.09.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06833

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 6-9 fall under the category of "methods for treatment of the human body by surgery or therapy" as provided for in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int cl ⁷ C07D207/20, 213/81, 401/12, 417/12, 295/205, 211/16, 211/74, 277/04, 277/60, A61K31/4409, 4709, 444, 4439, 495, 445, 5375, 426, 428, 31/40, 31/497, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 11/06, 37/08, 17/00, 27/16, 1/00, 13/12, 11/16, 25/00, 9/00, 9/10, 3/10, 35/00, 35/02		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int cl ⁷ C07D207/20, 213/81, 401/12, 417/12, 295/205, 211/16, 211/74, 277/04, 277/60, A61K31/4409, 4709, 444, 4439, 495, 445, 5375, 426, 428, 31/40, 31/497, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 11/06, 37/08, 17/00, 27/16, 1/00, 13/12, 11/16, 25/00, 9/00, 9/10, 3/10, 35/00, 35/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 97/36859 A (ジー. ディー. サール アンド カ ンパニー) 9. 10月. 1997 (09. 10. 97) 文献全体 & JP 2000-515493 A	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 03. 09. 01	国際調査報告の発送日 18.09.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 8615

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。